

Année 1961-1962

Série U, N° 361

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ (PHARMACIE)

par

Jacques CHAZERAIN

Contribution à l'étude des propriétés des benzoyl-1 isoquinoléines
et de leur transformation en phényl-1 benzazépines-3

Soutenue le 28 Juin 1962 devant la Commission d'examen :

Jury :	MM. J.-A. GAUTIER	<i>Président</i>
	M. GIRARD	<i>Professeur</i>
	P. REYNAUD	<i>Maître de Conférences</i>

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS

120, boulevard Saint-Germain

P A R I S — 1 9 6 3

Année 1961-1962

Série U, N° 361

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ (PHARMACIE)

par

Jacques CHAZERAIN

Contribution à l'étude des propriétés des benzoyl-1 isoquinoléines
et de leur transformation en phényl-1 benzazépines-3

Soutenue le 28 Juin 1962 devant la Commission d'examen :

Jury :	MM. J.-A. GAUTIER	<i>Président</i>
	M. GIRARD	<i>Professeur</i>
	P. REYNAUD	<i>Maître de Conférences</i>

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS

120, boulevard Saint-Germain

P A R I S — 1 9 6 3

FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

Administration.

MM. G. VALETTE	Doyen.
M.-M. JANOT	Assesseur.
L. RODINEAU	Secrétaire général.
L. JEANDEL	Secrétaire général-adjoint.
M ^{mes} S. CERTAIN	Secrétaire.
M.-L. ESPINASSE	Secrétaire.



Doyen honoraire.

M. René FABRE	Membre de l'Institut.
---------------------	-----------------------

Professeurs honoraires.

MM. René FABRE	Membre de l'Institut.
DELÉPINE	Membre de l'Institut.
LAUNOY	
FLEURY	
MASCRE	
PICON	
BEDEL	

Professeurs.

MM. M.-M. JANOT	Pharmacie galénique (T).
G. VALETTE	Pharmacodynamie (T).
R. PARIS	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale (T).
M. GUILLOT	Physique (T).
J. GAUTIER	Chimie organique (T).
M ^{lle} S. LAMBIN	Microbiologie (T).
MM. Y. RAOUL	Zoologie appliquée (T).
J. COURTOIS	Chimie biologique (T).
L. DOMANGE	Chimie minérale (T).
P. CRÈTE	Botanique (T).
R. TRUHAUT	Toxicologie et hygiène industrielle (T).
A. MORETTE	Hydrologie (T).
R. CAVIER	Parasitologie (T).
A. QUEVAUVILLIER	Hygiène et éducation sanitaire.
R. MOREAU	Pharmacie chimique (T).
J. GUY	Mathématiques appliquées aux sciences physiques et biologiques (TP).
A. GERMAN	Virologie et sérologie (TP).
M. PIETTE	Biologie sanguine (TP).
P. MALANGEAU	Chimie analytique (T).
M. GIRARD	Chimie appliquée à l'expertise (T).
G. DILLEMANN	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T).
G. DEYSSON	Professeur à titre personnel.
J. FLAHAUT	Professeur à titre personnel.
C. BOUDÈNE	Professeur sans chaire.
A. LE HIR	Professeur sans chaire.
J. RENAULT	Professeur sans chaire.

Maîtres de Conférences.

MM. P. LARUELLE	Physique.
G. LE MOAN	Toxicologie.
P. ROSSIGNOL	Pharmacodynamie.
H. RENAULT	Pharmacie chimique.
G. PAOLETTI	Radio-isotopes, applications à la biologie et à la pharmacie.
G. MANGEOT	Chimie analytique.
P. DELAVEAU	Biologie végétale.
P. REYNAUD	Sciences physico-chimiques.
A. DESVIGNES	Microbiologie.
F. PERCHERON	Biochimie.
J. SAVEL	Sciences naturelles.
J. BORY	Sciences naturelles.

Chefs de Travaux pratiques.

MM. P. BINET	Parasitologie.
P. GESTEAU	Physique biologique.
J. GOUNELLE	Analyse appliquée au contrôle des médi- caments (section biologie).
J. HARISPE	Chimie générale et pharmaceutique.
J. HENRY	Chimie (4 ^e année).
M ^{me} J. HUBERT	Microbiologie.
MM. R. LELUC	Microbiologie.
M. LEMONNIER	Chimie analytique (2 ^e et 3 ^e années).
M ^{lle} S. LONGUEVALLE	Service des examens de chimie.
MM. P. PELLERIN	Chimie analytique (2 ^e et 3 ^e années).
R. PERLES (F. Fonc.)	Chimie biologique.
J. PESTIS	Biologie animale.
P. POULLAIN	Hématologie.
J. RIVET (F. Fonc.)	Physique.
M ^{me} M. ROBERT	Sérologie.
M ^{lles} A. ROLLEN	Biologie végétale.
L. SEGUIN (F. Fonc.)	Analyse appliquée au contrôle des médi- caments (section physico-chimique).
M ^{me} M. SELLER F. Fonc.)	Pharmacie galénique industrielle.
M. J. YONGER (F. Fonc.)	Chimie analytique (1 ^{re} année).

Institut de Pharmacotechnie et de Pharmacodynamie.

M. A. CAVE	Chef de travaux de pharmacotechnie galé- nique.
M ^{lle} H. MORIN	Chef de travaux de pharmacodynamie.
M. ROBBA	Chef de travaux de pharmacotechnie chi- mique.

Bibliothèque.

M ^{lles} Y. RUYSSSEN	Conservateur, chargée de la direction.
LAVAUD	Conservateur.
M ^{me} DESGRIPPES	Bibliothécaire.
KREHMER	Bibliothécaire.

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de la Pharmacie de l'hôpital Boucicaut sous la direction de M. Harlay, Pharmacien des Hôpitaux de Paris. Nous le prions de croire à notre profonde reconnaissance pour ses conseils ainsi que pour l'amitié qu'il nous a témoignée.

J. Gardent a suivi nos recherches avec attention, il nous a toujours fait profiter de son expérience ; nous tenons à l'en remercier très vivement.

Nous devons également remercier P. Lepape pour ses conseils ainsi que pour les services qu'il nous a rendus au cours de ce travail.

Les Fabriques de Laire ont mis aimablement à notre disposition les matières premières nécessaires à ce travail ; que M. J. de Laire trouve ici l'expression de nos remerciements.

M. le Professeur Gautier nous a toujours accueilli avec bienveillance ; nous lui sommes reconnaissant d'avoir bien voulu présider notre jury.

Nous adressons également nos remerciements respectueux à MM. les Professeurs Girard et Reynaud qui nous ont fait l'honneur d'accepter de constituer le jury de cette thèse.

LABORATOIRE DE LA PHARMACIE DE L'HÔPITAL BOUCICAUT
(V. HARLAY, Pharmacien des Hôpitaux)
78, rue de la Convention, Paris 15^e

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS DES BENZOYL-1 ISOQUINOLÉINES ET DE LEUR TRANSFORMATION EN PHÉNYL-1 BENZAZÉPINES-3

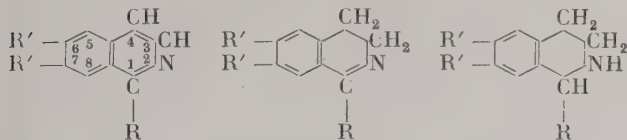
Par

J. CHAZERAIN

INTRODUCTION

Suivant le degré d'hydrogénation de leur cycle azoté, les isoquinoléines substituées en -1 présentent des propriétés très différentes.

Le cycle pyridique des isoquinoléines proprement dites, ainsi que le cycle pipéridique des tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines, sont caractérisés l'un et l'autre par une assez grande stabilité. Au contraire, dans le cas des isoquinoléines dihydrogénées en -3,4, l'hétérocycle étant dénué de caractère aromatique, le groupe $=C=N-$ en 1,2 présente les propriétés d'une cétime interne comme l'a nettement montré J. Gardent ⁽¹⁾.



L'atome de carbone-1 peut fournir certaines réactions d'un carbonyle, en particulier fixer l'hydroxylamine. Sa double liaison avec l'atome d'azote peut être rompue sous l'action des chlorures d'acides en faisant apparaître une

fonction cétone d'une part et une fonction amine primaire N-acylée d'autre part.

Le cycle azoté des dihydro-3,4 isoquinoléines est cependant suffisamment stable pour qu'il soit possible de l'hydrogéner en -1,2, ou de le déshydrogéner en -3,4 au moyen de réactifs appropriés et obtenir respectivement les tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines et les isoquinoléines.

Par ailleurs, les radicaux substitués sur le carbone-1 sont fortement influencés par cette fonction cétime. Ainsi le groupe méthylène des benzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines est particulièrement sensible à l'oxydation alors que celui des benzyl-1 isoquinoléines ne l'est pas.

Dans la série diméthoxy-6,7, la benzoyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine a été obtenue au cours de la préparation de l'isoquinoléine correspondante et ne paraît pas avoir retenu l'attention de l'auteur ⁽²⁾.

Or, au cours de recherches sur les isoquinoléines dérivant de la diéthoxy-3,4 phényléthylamine, nous avons remarqué que la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine présentait des propriétés particulières.

⁽¹⁾ J. GARDENT, Bull. Soc. Chim., 1957, 1260.

⁽²⁾ G. TSATSAS, Ann. Pharm. Fr., 1952, 10, 61.

C'est l'étude plus approfondie de ces propriétés qui fait l'objet de ce travail.

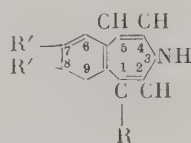
Celui-ci trouve son origine dans l'étude de la préparation de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine par condensation de la diéthoxy-3,4 phényl-éthylamine avec le phénylglyoxal. Cette benzoyltétrahydro-isoquinoléine, très instable, se déshydrogène spontanément en benzoyldihydroisoquinoléine.

Les rendements de la condensation étant médiocres, nous avons cherché à préparer la benzoyldihydroisoquinoléine par oxydation de la benzoyldihydroisoquinoléine correspondante.

L'acylation de la benzoyldihydroisoquinoléine ayant conduit à des dérivés présentant la structure du benzile, nous avons envisagé la possibilité de les transposer en acides benziliques.

Nous avons ensuite étudié la propriété de l'acide benzilique obtenu de se déshydrater en reformant le cycle tétrahydroisoquinoléique.

Enfin, nous avons entrepris de préparer à partir de cet acide, des composés dont le cycle azoté renferme un chaînon carboné de plus que l'isoquinoléine, c'est-à-dire des dérivés des benzazépines-3 substituées en -1.

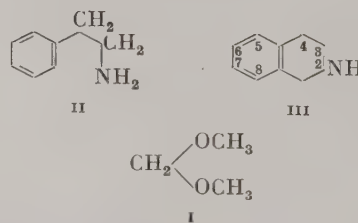


CHAPITRE PREMIER

PRÉPARATION DE LA BENZOYL-1 DIÉTHOXY-6,7 TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 ISOQUINOLÉINE ET DE LA BENZOYL-1 DIÉTHOXY-6,7 DIHYDRO-3,4 ISOQUINOLÉINE

Préparation de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine

La méthode de Pictet ⁽³⁾ pour la préparation des tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines consiste à condenser une β -phényléthylamine avec un aldéhyde en milieu chlorhydrique. Dans le premier exemple de ce type de synthèse, Pictet a obtenu la tétrahydroisoquinoléine (III) en faisant agir le méthylal (I) sur la β -phényléthylamine (II).



H. Decker et P. Becker ⁽⁴⁾ ont préparé des aldimines de phényléthylamines qu'ils ont cyclisées ensuite en

PLAN DU TRAVAIL

CHAPITRE PREMIER

Préparation et propriétés de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine.

Préparation de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine.

CHAPITRE II

Propriétés de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine.

- Déshydrogénation en -3,4.
- Ouverture du cycle azoté sous l'action des chlorures d'acides conduisant à des dérivés du benzile.
- Transposition en acide benzilique du dérivé N-benzoylé.
- Tentative de préparation de l'acide benzilique substitué par une autre voie.

CHAPITRE III

Cyclisation de l'acide benzilique substitué en dérivés de la phényl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine.

CHAPITRE IV

Préparation de phényl-1 benzazépines-3 à partir de l'acide benzilique substitué.

- Phényl-1 hydroxy-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3.
- Phényl-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3.
- Phényl-1 diéthoxy-7,8 dihydro-4,5 3-H benzazépine-3.

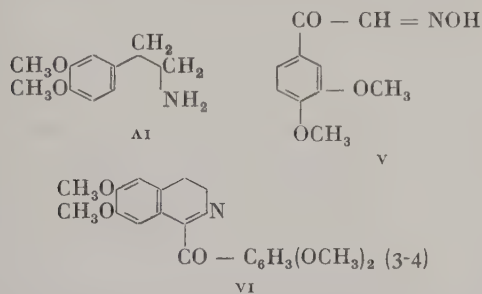
⁽³⁾ A. PICTET et T. SPENGLER, *Ber.*, 1911, **44**, 2030.

⁽⁴⁾ H. DECKER et P. BECKER, *Ann. Chem.*, 1913, **395**, 342.

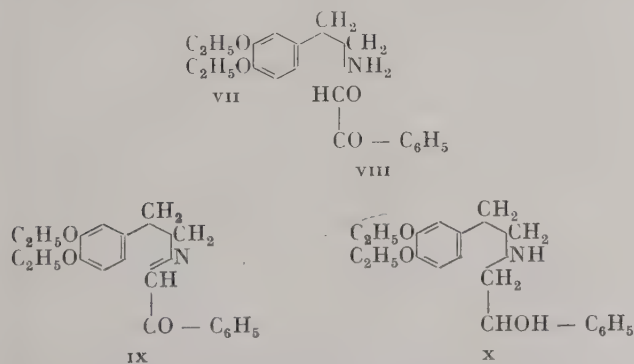
tétrahydroisoquinoléines par chauffage dans l'acide chlorhydrique.

P. Lepape ⁽⁵⁾ a, par la suite, montré que l'emploi d'acide phosphorique concentré à douce température, permet d'obtenir facilement des tétrahydroisoquinoléines substituées en -1. Les condensations en milieu phosphorique ont été effectuées avec des β -phényl-éthylamines substituées en -3,4 et des aldéhydes soit aromatiques soit aliphatiques.

J. Gardent ⁽⁶⁾ a appliqué cette dernière méthode à la synthèse de tétrahydroisoquinoléines disubstituées en -1 en condensant diverses cétones avec la diéthoxy-3,4 β -phényléthylamine. Il a, d'autre part, montré qu'avec des monoximes du type aldéhyde cétone la condensation des phényléthylamines conduit non pas à des tétrahydroisoquinoléines mais à des dihydroisoquinoléines substituées en -1; la réaction s'effectue dans ce cas par l'intermédiaire de la fonction oxime. Il obtient ainsi la dihydro-3,4 papavéraldine (vi) en condensant la diméthoxy-3,4 β -phényléthylamine (iv) et l'isomitrosoacétovératrone (v).



Lorsque nous avons tenté de condenser la diéthoxy-3,4 β -phényléthylamine (vii) avec le phénylglyoxal (viii), nous pouvions nous demander laquelle des deux fonctions aldéhyde ou cétone allait réagir. Toutefois dans ce cas, la réactivité des cétones étant beaucoup plus faible, il était plus probable que l'on obtiendrait la tétrahydroisoquinoléine dérivant de l'aldimine.



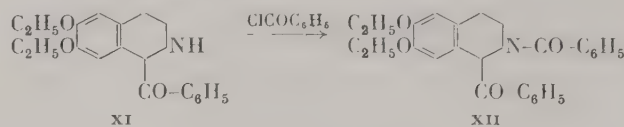
Nous avons d'abord tenté d'isoler l'aldimine (ix) mais tous les essais effectués au sein de divers solvants ont été infructueux. La formation de l'aldimine a cependant pu être mise en évidence en soumettant à l'hydrogénation par le borohydrure de potassium le mélange résultant de l'action du phénylglyoxal sur l'amine en solution alcool-acétique. On isole alors, avec un rendement médiocre (20-25 p. 100), l'amin-alcool résultant de la réduction de la fonction imine en amine secondaire et de la fonction cétone en alcool secondaire, c'est-à-dire le phényl-1 N-(diéthoxy-3',4' phényléthyl) β -aminoéthanol-1 (x).

Ayant la preuve que le phénylglyoxal réagit bien par sa fonction aldéhyde, nous avons effectué la condensation en mélangeant l'amine et l'aldéhyde en quantités équimoléculaires dans l'acide phosphorique à 85 p. 100 qui joue en même temps le rôle de solvant.

Dans ces conditions nous avons isolé la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (xi) sous forme de son chlorhydrate avec un rendement voisin de 20 p. 100.

Alors que le sel de cette tétrahydroisoquinoléine est assez stable, la base, au contraire, s'altère rapidement en présence d'air. Il a été possible d'obtenir cette base à l'état cristallisé en effectuant le déplacement de son sel en atmosphère inerte. Toutefois les cristaux subissent eux-mêmes une altération dès qu'ils sont en contact avec l'air.

La benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine peut être acylée sur sa fonction amine secondaire comme c'est la règle pour les tétrahydroisoquinoléines. En particulier, nous avons pu préparer la N-benzoyl benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (xii) en faisant agir le chlorure de benzoyle sur la base libérée sous atmosphère de CO_2 .



Déshydrogénation spontanée de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine

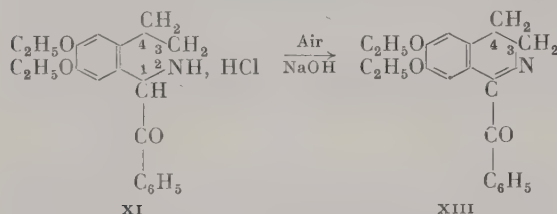
La formule de la base issue de la condensation de l'hydrate de phényl-glyoxal et de la diéthoxy-3,4 β -phényléthylamine en milieu phosphorique, établie d'après son mode de formation et le résultat de l'analyse de son dérivé N-benzoylé, fut en outre confirmée

⁽⁵⁾ P. LEPAPE, *C. R. Acad. Sci.*, 1952, **234**, 1175.

⁽⁶⁾ J. GARDENT, Thèse de doctorat ès sciences, Paris, Masson, 1955; *Ann. Chim.*, 1955, **10**, 413.

par l'étude du composé résultant de son altération en présence d'air.

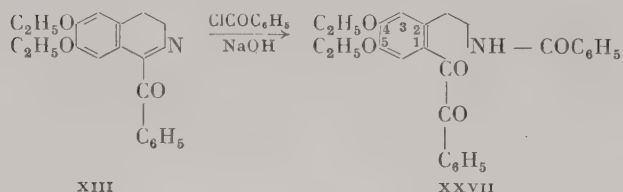
En effet, lorsque le déplacement du chlorhydrate par les alcalis est effectué en présence d'air, la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine subit une déshydrogénation spontanée conduisant à la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (xiii).



Cette transformation est nettement mise en évidence en préparant le chlorhydrate de la nouvelle base. Le sel de benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine est en effet de coloration jaune tandis que celui de benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine est incolore.

La formule (xiii) pour cette seconde base a été démontrée en la préparant par oxydation de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine.

La base obtenue par cette voie (que nous étudions au paragraphe suivant) est en tous points identique à celle provenant de l'altération de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine. En particulier, sous l'action du chlorure de benzoyle en présence de soude, l'une et l'autre conduisent avec un bon rendement au même dérivé stable et cristallisé, le (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile (xxvii) par ouverture du noyau isoquinoléique, selon une réaction que nous étudions au cours du chapitre II.

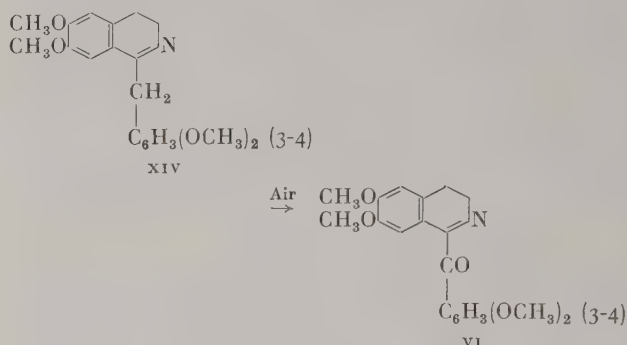


Le chlorhydrate de benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine peut être facilement obtenu à l'état cristallisé mais il n'a pas une stabilité suffisante pour être purifié correctement. Ce sel possède en effet la remarquable propriété, lorsqu'il est en solution, de se transformer assez rapidement en un composé incolore,

fluorescent aux rayons ultra-violet, dont la constitution n'a pas été déterminée.

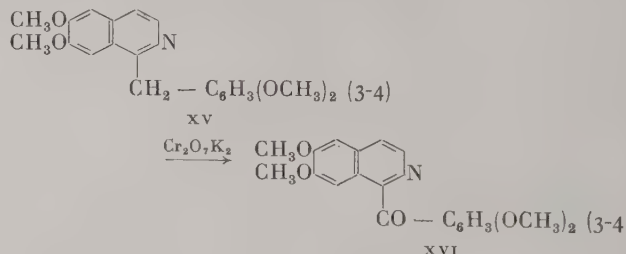
Préparation de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine par oxydation de la benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine

J. S. Buck et ses collaborateurs ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾ ont les premiers décrit des benzoyl-1 dihydroisoquinoléines qu'ils obtinrent par oxydation spontanée à l'air des benzyl-1 dihydroisoquinoléines correspondantes. Ils préparèrent ainsi la dihydropapavéraldine (vi) à partir de la dihydropapavérine (xiv).



La facile oxydabilité au contact de l'air du méthylène des benzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines a été signalée par de nombreux auteurs, C. Schopf ⁽⁹⁾, G. R. Clemo ⁽¹⁰⁾, E. Späth ⁽¹¹⁾, R. S. Livishits ⁽¹²⁾ et A. Lindenmann ⁽¹³⁾. Plus récemment, T. R. Govindachari ⁽¹⁴⁾ a étudié l'oxydation par l'air et par l'iode d'un certain nombre de benzyl-1 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléines diversement substituées.

A l'inverse des benzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines, les benzyl-1 isoquinoléines ne sont oxydées que par des réactifs énergiques. Ainsi Goldschmidt ⁽¹⁵⁾ obtint la papavéraldine (xvi) en traitant la papavérine (xv) par le bichromate de potassium.



⁽⁷⁾ J. S. BUCK, R. D. HAWORTH et W. H. PERKIN, Jr., *J. Chem. Soc.*, 1924, **125**, 2176.

⁽⁸⁾ J. S. BUCK, W. H. PERKIN et T. S. STEVENS, *J. Chem. Soc.*, 1925, **127**, 1462.

⁽⁹⁾ C. SCHOPF, H. PERREY et I. JACKH, *Ann. Chem.*, 1932, **59**, 497.

⁽¹⁰⁾ G. H. CLEMO et J. H. TURNBULL, *J. Chem. Soc.*, 1946, 701.

⁽¹¹⁾ E. SPÄTH, K. RIEDL et G. KUBICZEK, *Monatsh. Chem.*, 1948, **79**, 72.

⁽¹²⁾ R. S. LIVISHITS (en russe), *Chem. Abstr.*, 1948, **42**, 2606.

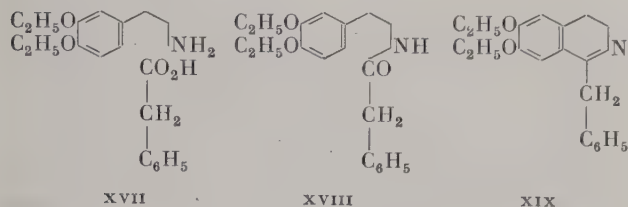
⁽¹³⁾ A. LINDENMANN, *Helv. Chim. Acta*, 1949, **32**, 69.

⁽¹⁴⁾ T. R. GOVINDACHARI, *Proc. Indian Acad. Sci.*, 1955, **42** A, 261; *Chem. Abstr.*, 1956, **50**, 8643.

⁽¹⁵⁾ G. GOLDSCHMIEDT, *Monatsh. Chem.*, 1885, **6**, 956.

Plus récemment, l'emploi de l'anhydride sélénieux a permis de réaliser ce type d'oxydation avec un bon rendement (11).

La benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (xix) est préparée par la méthode classique de Bischler et Napieralski (16). L'amide phénylacétique de la diéthoxy-3,4 β -phényléthylamine (xviii) est déshydraté et cyclisé en dihydroisoquinoléine par chauffage avec l'oxychlorure de phosphore dans le benzène à ébullition.



Partie expérimentale

I. — Action du phénylglyoxal sur la diéthoxy-3,4 phényléthylamine en milieu alcoolique (*)

Le phénylglyoxal a été préparé selon la technique indiquée dans *Synthèses organiques* (17) par oxydation de l'acétophénone au moyen de l'anhydride sélénieux. Le produit anhydre est liquide mais il présente l'inconvénient de se polymériser rapidement. Son monohydrate est cristallisé et de bonne conservation.

Les premiers essais en vue de préparer l'aldimine ont été effectués en mélangeant le phénylglyoxal non hydraté avec l'amine; dans ce cas, la réaction est brutale et exothermique. On observe qu'un peu d'eau se sépare, tandis que le milieu se colore fortement en donnant naissance à d'abondantes résines. Par contre, le mélange de l'hydrate de phénylglyoxal et de l'amine en solution dans l'alcool à 90°, ne produit pas de réaction exothermique. Toutefois, la proportion de substances résineuses formées est très importante; on a observé que l'addition préalable d'acide acétique à la solution réduisait sensiblement ce phénomène.

Phényl-1 N(diéthoxy-3',4' phényléthyl) β -aminoéthanol-1. — Dans une fiole, à 100 ml d'alcool à 90°, on ajoute 10 ml d'acide acétique, 5 g (0,025 M) de diéthoxy-3,4 phényléthylamine et 3,8 g (0,025 M) d'hydrate de phénylglyoxal. Le mélange est abandonné 48 heures à

L'amide est lui-même obtenu avec un excellent rendement par chauffage de l'acide phénylacétique (xvii) et de la diéthoxy-3,4 β -phényléthylamine (vii) dans le xylène à l'ébullition, l'eau étant éliminée par un séparateur. On l'a également préparé par action du chlorure de phénylacétyle sur l'amine selon la méthode de Schotten-Baumann.

L'oxydation de la benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine par évaporation spontanée à l'air d'une solution benzénique, conduit à la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine avec un rendement satisfaisant. Ce mode opératoire n'est applicable qu'à de faibles quantités, il présente en outre l'inconvénient d'être long et de fournir un produit souillé de résines. Nous avons préparé la benzoyl-1 dihydroisoquinoléine en quantités importantes et avec un rendement correct en faisant barboter à la température ordinaire de l'oxygène dans une solution toluénique de benzyl-dihydroisoquinoléine.

la température du laboratoire. On ajoute alors peu à peu 4 g (excès) de borohydrure de potassium pulvérisé, à la solution refroidie par un bain d'eau glacée. On filtre les sels, lave à l'alcool, puis on évapore à sec la solution alcoolique au bain-marie. On reprend le résidu par HCl 0,5 N chaud, et l'on sépare les résines insolubles par filtration. La solution aqueuse est alcalinisée par de l'ammoniaque, la base précipite puis cristallise; on la sépare par filtration (Rdt = 25 à 30 p. 100).

Anal. : $C_{20}H_{27}O_3N$: Calc. : P. M. = 329. — Tr. : P. M. = 330,4 (acidimétrie en solvant non aqueux).

Calc. p. 100 : C, 72,91; H, 8,26; O, 14,57; N, 4,25. — Tr. : C, 72,87; H, 8,08; O, 14,88; N, 4,54 (**).

Son chlorhydrate est obtenu par évaporation à sec d'une solution chlorhydrique diluée. Pour le purifier, on le dissout dans le minimum de méthanol anhydre et on le fait cristalliser par addition d'un volume d'éther égal à 3 ou 4 fois celui de la solution méthylique.

CHLORHYDRATE. — Cristaux incolores solubles dans l'eau, l'alcool. F = 155°-156° (***).

II. — Benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine

Isolement du chlorhydrate. — Dans une fiole conique, on dissout peu à peu 8,4 g (0,04 M) de

(16) A. BISCHLER ET NAPIERALSKI, *Ber.*, 1893, **26**, 1903.

(*) Nous remercions la direction des Fabriques de Laire qui nous a fourni les matières premières nécessaires à ce travail.

(17) *Synthèses organiques* (Ed. Française), Masson, Paris, 1949, **2**, 462.

(**) Les micro-analyses élémentaires ont été effectuées au laboratoire municipal que nous remercions ici.

(***) Tous les points de fusion sont des F instantanées au bloc.

diéthoxy-3,4 β -phényléthylamine dans 40 ml de H_3PO_4 à 85 p. 100 chauffé au bain-marie vers 50°. Après refroidissement à la température ordinaire, on ajoute 6 g (0,04 M) d'hydrate de phénylglyoxal. On soumet à une lente agitation pendant 48 heures. On obtient une solution verdâtre trouble que l'on dilue avec 500 ml d'eau bouillie. Après avoir séparé une petite quantité d'hydrate de phénylglyoxal par filtration on extrait la solution acide au chloroforme afin d'éliminer la plus grande partie des résines.

La solution phosphorique est additionnée de 25 ml d'HCl 12 N puis extraite par le chloroforme à 3 reprises. La solution chloroformique, évaporée à température ordinaire, laisse un résidu de chlorhydrate brut cristallisé (Rdt = 20 à 25 p. 100). Ce produit brut est purifié par cristallisation dans le mélange méthanol-éther selon la technique indiquée précédemment. Cristaux incolores, solubles dans l'eau, le méthanol, insolubles dans l'éther. F = 195°-198°.

Anal. : $C_{20}H_{23}O_3N$, HCl : Calc. p. 100 : Cl, 9,79. — Tr. : Cl, 9,90.

Isolement de la base. — La réaction est conduite comme précédemment, mais au lieu de traiter la solution phosphorique par HCl 12 N, on effectue l'alcalinisation sous atmosphère inerte et en refroidissant.

La solution phosphorique diluée est placée dans un ballon muni d'une agitation, d'une ampoule à brome et de tubulures d'entrée et de sortie de gaz. Le ballon étant placé dans un bain de glace, on ajoute 50 ml d'éther puis on purge l'air par un courant de CO_2 . On introduit une solution de CO_3Na_2 à 30 p. 100 goutte à goutte jusqu'à alcalinité. L'agitation est arrêtée et le ballon maintenu à une température d'environ 10° pendant 10 heures sous atmosphère de CO_2 . Les cristaux formés dans la couche étherée sont recueillis, lavés rapidement à l'eau glacée et séchés sous vide sulfurique. Cristaux incolores lorsqu'ils viennent d'être préparés, jaunissant rapidement à l'air, insolubles dans l'eau, l'éther. F peu net vers 120°.

N-benzoyl benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine. — Dans une fiole munie d'agitation, d'une ampoule de coulée et d'un tube d'arrivée de CO_2 , on dissout 0,50 g de chlorhydrate de benzoyl-1 tétrahydroisoquinoléine dans 50 ml d'eau bouillie tiède. On refroidit au bain de glace puis purge l'air par un courant de CO_2 . On ajoute une solution de CO_3Na_2 à 30 p. 100 puis verse 0,50 ml de chlorure de benzoyle. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes puis on laisse cristalliser. Après 10 heures les cristaux sont recueillis, lavés à l'eau, à l'acide chlorhydrique N puis à nouveau à l'eau. Le produit brut est purifié par 2 cristallisations dans l'alcool à 90°. Cristaux sensi-

blement incolores, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool à froid. F = 158°.

Anal. : $C_{27}H_{27}O_4N$: Calc. p. 100 : C, 75,50 ; H, 6,33 ; O, 14,90 ; N, 3,26. — Tr. : C, 75,91 ; H, 6,27 ; O, 15,03 ; N, 3,42.

III. — Déshydrogénation spontanée de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine

Dans une fiole, on dissout 0,40 g de chlorhydrate de benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine dans 50 ml d'eau. On alcalinise sous agitation avec un excès de NaOH N. L'agitation ayant été maintenue un quart d'heure, la base relarguée est extraite par 50 ml d'éther en plusieurs fractions. La solution étherée est extraite par HCl 0,5 N. On concentre la solution chlorhydrique par évaporation au bain-marie et laisse cristalliser le chlorhydrate.

Les cristaux sont recueillis, lavés avec le minimum d'HCl N, essorés et séchés sous vide en présence de H_2SO_4 et KOH. On obtient ainsi 0,30 g de chlorhydrate de benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine.

Cristaux jaunes solubles dans l'eau, le méthanol, le chloroforme, insolubles dans l'éther. F = 135°-140°.

Anal. : $C_{20}H_{21}O_3N$, HCl : Calc. p. 100 : Cl, 9,85. — Tr. : Cl, 9,72.

Par alcalinisation de ce chlorhydrate en solution aqueuse la base se relargue sous forme d'une huile épaisse jaune pâle qui ne cristallise pas.

Cette base traitée par le chlorure de benzoyle en présence de soude fournit un dérivé caractéristique, le (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile cristallisé et stable F = 153°, dont la préparation et les propriétés sont indiquées au chapitre II.

IV. — Préparation de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine par oxydation de la benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine

1° Benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine.

a) **Amide phénylacétique de la diéthoxy-3,4 β -phényléthylamine.** — Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et d'un séparateur d'eau de Dean et Stark, on dissout à chaud 83,6 g (0,4 M) de phényléthylamine et 54,2 g (0,4 M) d'acide phénylacétique dans 250 ml de xylène. On porte à ébullition à reflux jusqu'à ce que l'on ait séparé la quantité théorique d'eau (7,2 ml)

ce qui demande 5 à 6 heures. Par refroidissement, l'amide cristallise, on le recueille par filtration, lave avec un peu d'éther et sèche à basse température (Rdt = 98 p. 100).

Il peut être purifié par cristallisation dans l'hexane.

Cristaux incolores solubles dans l'alcool, peu solubles dans l'éther, l'hexane, insolubles dans l'eau. $F = 79^{\circ}$.

b) Cyclisation en dihydroisoquinoléine. — On porte à l'ébullition à reflux durant 1 heure, une solution de l'amide brut obtenu précédemment, soit 127 g, dans 300 ml de benzène et 120 ml de POCl_3 . Le mélange étant refroidi par un bain d'eau froide, l'excès de POCl_3 est détruit par addition d'eau avec précaution. La solution est ensuite réchauffée afin d'éviter la cristallisation du mélange de chlorhydrate et de phosphate, puis alcalinisée par une solution de KOH . La base passe dans le benzène; celui-ci est lavé à l'eau puis extrait par HCl 0,5 N chaud. La solution chlorhydrique est épuisée par extraction au chloroforme. La solution chloroformique est évaporée à sec par distillation sous pression réduite. Le chlorhydrate brut obtenu est de couleur jaune pâle car il est souillé d'un peu de chlorhydrate de benzoyldihydroisoquinoléine. On le purifie par cristallisation dans le mélange méthanol-éther (Rendement par rapport à la diéthoxy-3,4 β -phényléthylamine = 88 à 90 p. 100).

La base cristallisée peut être obtenue par alcalinisation par KOH d'une solution aqueuse de chlorhydrate. Toutefois, pour préparer un produit tout à fait exempt de benzoyldihydroisoquinoléine, il est nécessaire d'opérer sous atmosphère de CO_2 , la même précaution devant être prise lors des cristallisations.

CHLORHYDRATE. — Cristaux sensiblement incolores, jaunissant lentement, solubles dans l'eau, le méthanol, insolubles dans l'éther. $F = 210^{\circ}$. Les solutions aqueuses diluées présentent une fluorescence bleutée.

BASE. — Cristaux incolores, jaunissant lentement, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'éther à froid, solubles dans l'alcool. $F = 86^{\circ}\text{--}87^{\circ}$.

Anal. : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$: Calc. : P. M. = 309,3. — Tr. : P. M. = 310,5 (acidimétrie en solvant non aqueux).

IDOÉTHYLATE. — Obtenu par action de l'iodure d'éthyle à température ordinaire sur la benzoyldihydroisoquinoléine en solution acétonique. Cristaux jaunes, insolubles dans l'éther. $F = 195^{\circ}\text{--}197^{\circ}$.

2^o Benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine. — Une solution de benzoyldihydroisoquinoléine placée dans un flacon laveur à plaque de verre fritté est traversée par un courant de fines bulles d'oxygène. Afin de limiter l'évaporation du solvant, le toluène ou le xylène ont été préférés au benzène.

Une solution de 10 g de benzoyldihydroisoquinoléine dans 100 ml de toluène est soumise au barbotage d'oxygène pendant 48 heures à température ordinaire. La pression de l'oxygène est réglée de façon à assurer une dispersion suffisante tout en maintenant un faible débit. Par distillation du toluène sous pression réduite, on obtient la benzoyldihydroisoquinoléine, sous forme d'un liquide épais coloré en brun et souillé de résines.

Si l'on désire obtenir le chlorhydrate, il suffit d'extraire la solution toluénique par HCl 0,5 N à plusieurs reprises. Après concentration de la solution chlorhydrique et refroidissement, on recueille le chlorhydrate cristallisé. Les cristaux sont lavés avec le minimum d' HCl N essorés et séchés sous vide en présence de H_2SO_4 et KOH (Rdt = 75 à 80 p. 100).

Cristaux jaune-orangé, solubles dans l'eau, le méthanol, le chloroforme, insolubles dans l'éther. $F = 135^{\circ}\text{--}140^{\circ}$.

Dérivé caractéristique : (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile. $F = 153^{\circ}$.

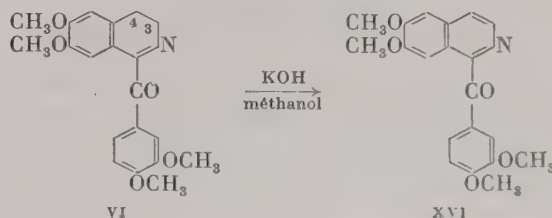
CHAPITRE II

PROPRIÉTÉS DE LA BENZOYL-1 DIÉTHOXY-6,7 DIHYDRO-3,4 ISOQUINOLÉINE

Déshydrogénation en benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine

J. S. Buck et ses collaborateurs ⁽⁷⁾ ont montré que le chauffage d'une benzoyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine en solution dans la potasse méthanolique provoquait facilement la déshydrogénation en 3-4, conduisant à la benzoyl-1 isoquinoléine correspondante. Ils ont préparé

ainsi la papavéraldine (xvi) à partir de la dihydro-3,4 papavéraldine (vi).



Cette propriété semble assez générale, elle a été signalée pour un certain nombre de benzoyl-1 dihydro-isoquinoléines ⁽⁶⁾ ⁽¹¹⁾.

Alors que les benzyl-1 dihydroisoquinoléines ne paraissent pas se déshydrogérer dans ces conditions ⁽⁷⁾ ⁽¹⁸⁾, récemment D. Pawllek ⁽¹⁹⁾ a montré qu'une dichlorométhyl-1 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine est susceptible de fournir une réaction d'aromatisation de ce type sous l'influence de la potasse méthanolique.

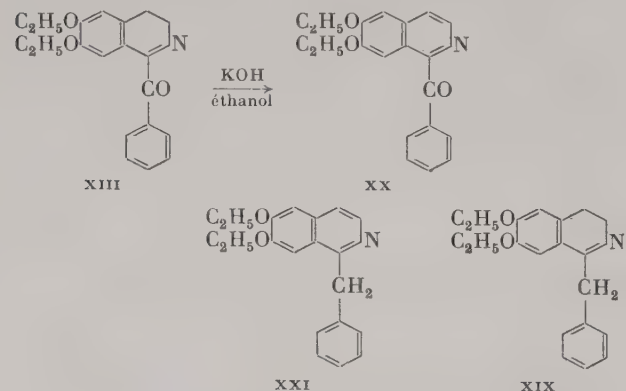
Dans le cas de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine, nous avons observé que cette déshydrogénation est particulièrement rapide en milieu alcalin. L'addition de pastilles de potasse à une solution alcoolique de chlorhydrate de benzoyldihydroisoquinoléine produit cette transformation en quelques minutes à température ordinaire. Le simple contact de potasse sèche avec une solution étherée de base conduit au même résultat.

La benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine (xx) fournit un iodoéthylate par action de l'iodure d'éthyle; son chlorhydrate est stable en solution aqueuse.

Contrairement à ce qui se passe dans le cas de la benzoyldihydroisoquinoléine, il n'est pas possible de préparer un dérivé acylé à l'azote par action du chlorure de benzoyle.

La formule de cette base a été confirmée en la préparant par une autre voie d'accès. La benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (xix) est déshydrogénée par chauffage dans le caryophyllène en présence de soufre ⁽²⁰⁾.

La benzyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine (xxi) obtenue est ensuite oxydée en benzoylisoquinoléine au moyen de l'anhydride sélénieux en solution dans le dioxane.

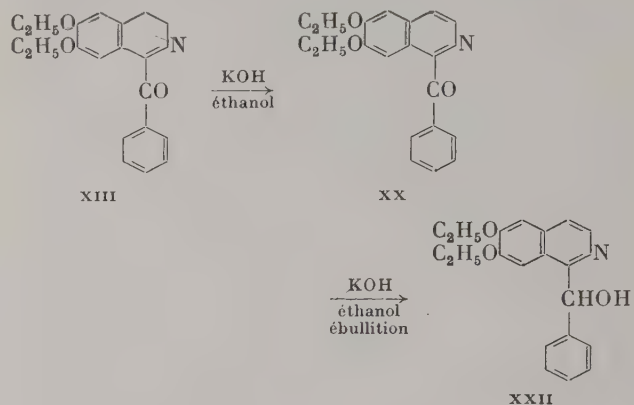


Déshydrogénation et réduction simultanée du carbonyle

Nous venons de voir qu'à la température ordinaire, l'action de la potasse en milieu alcoolique transforme

presque instantanément la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine en benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine. Le résultat est différent si la réaction est effectuée dans l'alcool bouillant à reflux pendant une dizaine d'heures.

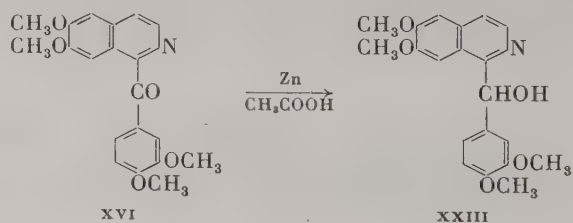
Dans ces conditions, on isole du milieu, à côté de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine, une deuxième base qui a été identifiée à l'(α -hydroxybenzyl)-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine (xxii),



La nature de cette base est confirmée par son obtention par réduction de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine au moyen du borohydrure de potassium qui est sans action sur le noyau isoquinoléique.

Inversement, cette base alcool peut être oxydée par l'anhydride sélénieux en benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine. Sous l'action du chlorure de benzoyle en présence de soude, elle fournit un ester benzoïque.

Cette α -hydroxybenzyl-1 isoquinoléine a une structure analogue à celle du papavérinol (xxiii) obtenu par Stuchlik ⁽²¹⁾ par réduction de la papavéaldine (xvi) par le zinc en milieu acétique.



La réduction de la fonction cétone de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine par la potasse éthanolique est vraisemblablement du type de la réaction générale de Meerwein-Pondorf-Verley de réduction des cétones par les alcoolates. Toutefois les exemples de réduction par la potasse éthanolique seule sont assez peu nombreux. Récemment J. A. Gautier et M. Miocque ⁽²²⁾

⁽¹⁸⁾ T. R. GOVINDACHARI et K. NAGARAJAN, *J. Chem. Soc.*, 1954, 3785.

⁽¹⁹⁾ D. PAWLEK et C. K. BRADSHAW, *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 281.

⁽²⁰⁾ V. HARLAY, *C. R. Acad. Sci.*, 1947, **224**, 568.

⁽²¹⁾ STUCHLIK, *Monatsh. Chem.*, 1900, **21**, 814.

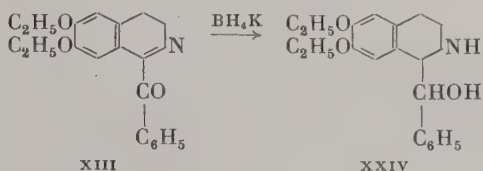
⁽²²⁾ J. A. GAUTIER et M. MIOCQUE, *C. R. Acad. Sci.*, 1961, **252**, 288.

ont observé la réduction de benzoylpyridines par ce réactif.



Hydrogénation de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine par BH_3K

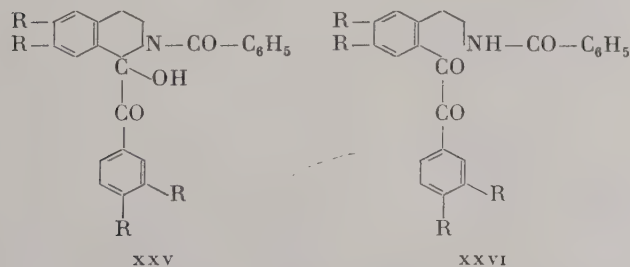
Si le borohydrure de potassium ne permet pas d'hydrogéner le cycle azoté d'une isoquinoléine, il réduit facilement une dihydro-3,4 isoquinoléine en tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine ⁽²³⁾. La benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (XIII) traitée par ce réactif conduit à l'(α -hydroxybenzyl)-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (XXIV).



N-Acylation.

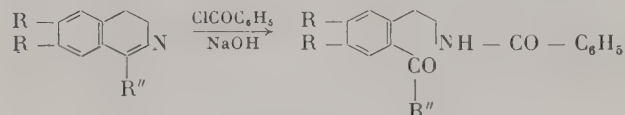
Transposition du (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile

1° N-acylation des dihydro-3,4 isoquinoléines. — J. S. Buck et ses collaborateurs ⁽⁵⁾ avaient noté que, sous l'action du chlorure de benzoyle en présence d'alcali, les benzoyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines conduisent à des composés contenant les éléments de l'acide benzoïque ajoutés à la molécule, ces composés étant susceptibles de perdre l'acide benzoïque et régénérer les bases de départ par chauffage avec des acides modérément concentrés. Ces auteurs proposaient deux formules (XXV) et (XXVI) pour la constitution de ces composés, mais l'hypothèse de l'ouverture du cycle azoté (XXVI) leur paraissait la plus vraisemblable.



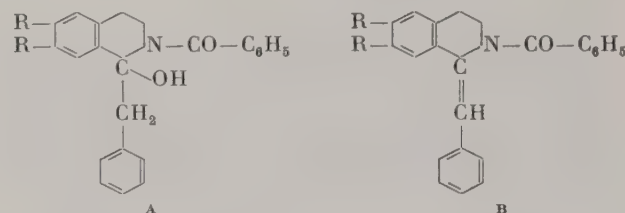
A. Brossi et ses collaborateurs ⁽²⁴⁾ d'une part, et J. Gardent ⁽²⁵⁾ d'autre part, ont étudié l'acylation des dihydro-3,4 isoquinoléines substituées en -1.

Ces auteurs ont montré qu'en présence de soude, le chlorure de benzoyle produit une ouverture du cycle azoté avec création d'une fonction cétone et d'une fonction amine primaire benzylée. Cette réaction est très générale et semble indépendante du radical fixé en -1.



Si l'acylation est effectuée au sein de la pyridine, les résultats varient suivant la nature du substituant en -1.

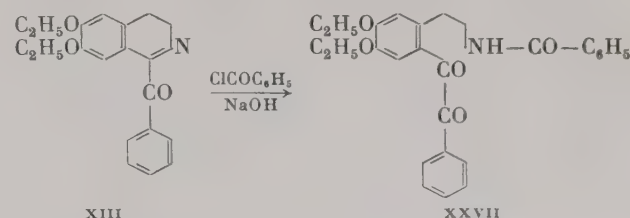
Si le substituant en -1 est aromatique, le chlorure d'acide est sans action, tandis que si le substituant est un radical benzyl, l'acylation conduit à une N-benzoyl benzylidène-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (B). Ce résultat peut s'expliquer par la déshydratation spontanée de la fonction alcool tertiaire en -1 formée transitoirement (A). Cette déshydratation ne peut évidemment se produire que si l'atome de carbone en α est porteur d'un atome d'hydrogène disponible, ce qui n'est pas le cas lorsque le substituant est aromatique.



D'après ces données, une benzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine peut donc conduire à deux types de dérivés acylés, l'un de forme ouverte, en présence de soude, l'autre de forme fermée, dans la pyridine. Ainsi, pour la dihydropapavérine, les deux dérivés benzoylés ont été préparés ⁽¹⁶⁾.

Par contre, dans le cas d'une benzoyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine, seule la forme ouverte est possible.

En faisant agir le chlorure de benzoyle sur la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (XIII) nous avons effectivement obtenu le (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile (XXVII).

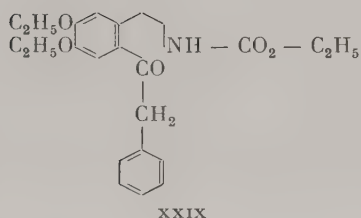
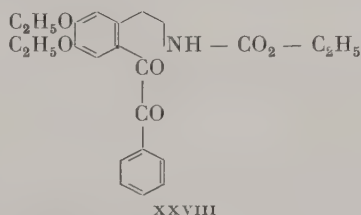


⁽²³⁾ J. GARDENT, *Ann. Pharm. Fr.*, 1960, **18**, 381.

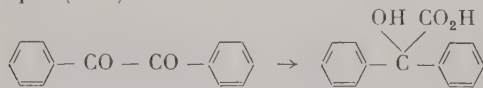
⁽²⁴⁾ A. BROSSI, J. WURSCHE et O. SCHNIDER, *Chimia*, 1958, **12**, 114.

⁽²⁵⁾ J. GARDENT, *C. R. Acad. Sci.*, 1958, **247**, 2010.

Par action du chloroformiate d'éthyle sur la même base, nous avons également obtenu le (N-carbéthoxy β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile (xxviii). Ce dernier dérivé a été en outre préparé en oxydant par le permanganate de potassium dans l'acétone, la (N-carbéthoxy β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 désoxybenzoïne (xxix) obtenue en faisant agir le chloroformiate d'éthyle sur la benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine.

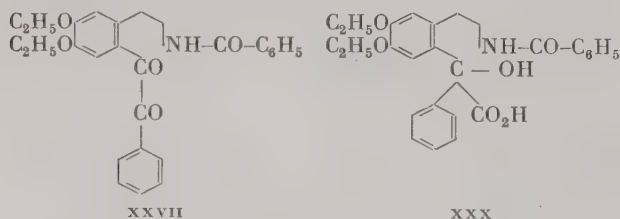


2° Transposition benzilique. — Les deux dérivés N-benzoylé et N-carbéthoxylé ont une constitution analogue qui en fait des dérivés du benzile. Il était intéressant de vérifier s'ils étaient susceptibles de subir comme ce dernier, la classique transposition en acide benzilique ^(25 bis).

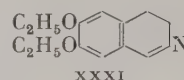


En fait, sous l'action de la potasse alcoolique à l'ébullition, le comportement de ces deux dérivés est très différent.

1° Dans le cas du dérivé N-benzoylé nous avons constaté que la saponification de la fonction benzamide dans ces conditions est relativement lente, ce qui permet à la transposition benzilique de s'effectuer avec un bon rendement (70 p. 100). Ce rendement est en outre amélioré (85 p. 100) lorsqu'on substitue l'alcool isoamylique à l'alcool à 90°. On obtient ainsi l'acide (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzilique (xxx).



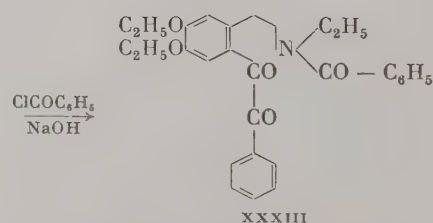
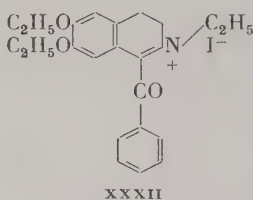
2° Pour le dérivé N-carbéthoxylé, par contre, la vitesse de saponification est plus grande que celle de la transposition benzilique. L'hydrolyse du groupement carbéthoxy régénère d'abord la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine. Mais cette base subit ultérieurement, sous l'action de la potasse alcoolique à reflux, les transformations précédemment indiquées conduisant à l'(α -hydroxybenzyl)-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine. A côté de cette base, on isole en outre, une faible quantité de diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (xxxI) ainsi que de l'acide benzoïque; ces deux composés provenant de la coupure de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine.



Nous signalerons d'autre part, que si la saponification du (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile ne se produit que très lentement dans la potasse alcoolique, elle est au contraire très rapide dans l'acide phosphorique à 85 p. 100 au bain-marie bouillant, régénérant sans difficulté la base de départ.

Transposition du (N-éthyl N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile. — Les iodoéthylates de dihydro-3,4 isoquinoléines sous l'action d'un chlorure d'acide, en présence de soude, conduisent à un dérivé N-acylé de forme ouverte ⁽²⁶⁾.

En traitant l'iodoéthylate de benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (xxxii) par le chlorure de benzoyle en présence de soude, nous avons obtenu le (N-éthyl N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile (xxxiii). Ce dernier composé soumis à l'action de la potasse alcoolique à l'ébullition, subit la transposition benzilique. Toutefois, il ne nous a pas été possible d'isoler l'acide à un état de pureté satisfaisant.

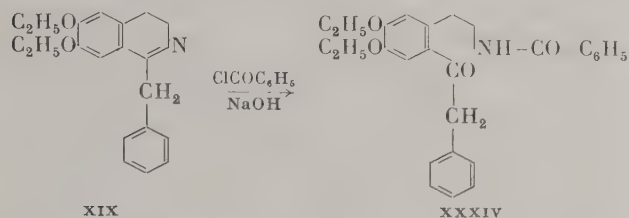


^(25 bis) J. von LIEBIG, *Ann. Chem.*, 1838, **25**, 27.

⁽²⁶⁾ J. GARDENT, *C. R. Acad. Sci.*, 1956, **242**, 1334.

**Tentative d'obtention
de l'acide (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2
diéthoxy-4,5 benzilique
à partir de la (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2
diéthoxy-4,5 désoxybenzoïne**

Sous l'action du chlorure de benzoyle en présence de soude la benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (xix) conduit à une désoxybenzoïne à chaîne éthylamine N-benzoylée (xxxiv).



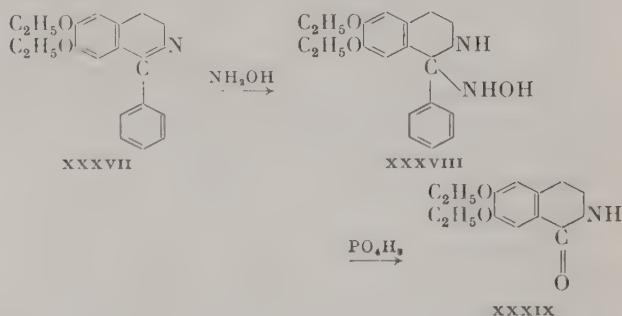
La stabilité en milieu alcalin du (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile, nous conduisit à soumettre la (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 désoxybenzoïne (xxxiv) à l'action de la potasse alcoolique à l'ébullition en présence d'air. Nous espérons ainsi réaliser simultanément l'oxydation du méthylène et la transposition benzylique.

En fait, la réaction n'a pas conduit au résultat souhaité, il se produit dans ces conditions deux réactions distinctes :

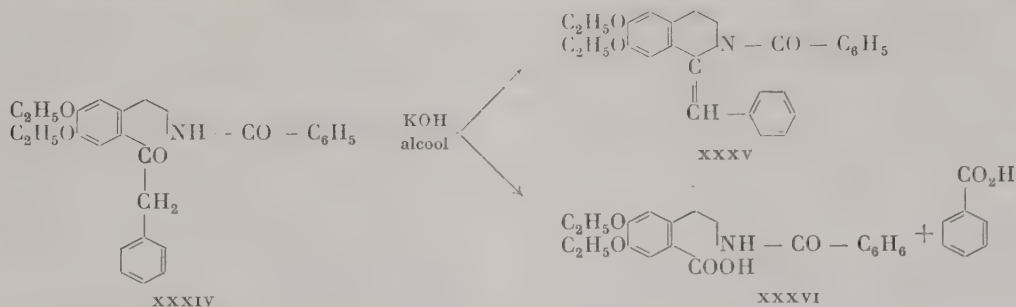
1° Une partie de la (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 désoxybenzoïne subit une déshydratation conduisant à la N-benzoyl benzylidène-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (xxxv). Ce dernier com-

posé a été identifié par comparaison avec un échantillon authentique préparé par action du chlorure de benzoyle sur la benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine dans la pyridine à chaud.

2° Une autre fraction de la désoxybenzoïne substituée subit une scission de sa molécule qui conduit à la formation d'acide benzoïque d'une part et d'acide (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzoïque (xxxvi) d'autre part. En dehors des données analytiques, cet acide N-benzoylé a été identifié en le soumettant à une saponification par la potasse alcoolique. On obtient ainsi de l'acide benzoïque et le diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isocarboistyrile (xxix) que J. Gardent et V. Harlay⁽²⁷⁾ avaient obtenu par transposition de Beckmann de la pseudo-oxime de la phényl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (xxxviii).



Il faut remarquer que la N-benzoyl benzylidène-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (xxxv) est parfaitement insensible à l'action de la potasse alcoolique.



Partie expérimentale

I. — Déshydrogénation en benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine

1° Action de la potasse alcoolique à température ordinaire. — On dissout 1 g de chlorhydrate de benzoyl-dihydroisoquinoléine dans une solution de 2 g de KOH

dans 20 ml d'alcool à 90°. Après dissolution, un précipité de KCl se produit et 30 minutes après, la cristallisation commence. Après 12 heures, on recueille les cristaux qu'on lave à l'alcool puis à l'eau. On obtient 0,54 g de benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine (Rdt = 60 p. 100).

(27) J. GARDENT et V. HARLAY, *C. R. Acad. Sci.*, 1955, **241**, 754.

La base est purifiée par cristallisation dans l'alcool à 90°.

Benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine. — Cristaux denses jaune pâle, insolubles dans l'eau, très peu solubles dans l'éther et l'alcool. $F = 155^{\circ}$.

Anal. : $C_{20}H_{19}O_3N$: Calc. p. 100 : C, 74,75 ; H, 5,95 ; O, 14,94 ; N, 4,36. — Tr. : C, 74,61 ; H, 5,99 ; O, 14,59 ; N, 4,49.

CHLORHYDRATE. — Il est obtenu par action de HCl N à chaud sur la base cristallisée. Par concentration de la solution, le sel cristallise facilement. Il est purifié par cristallisation dans le mélange méthanol-éther.

Cristaux jaunes, assez solubles dans l'eau, l'alcool et le chloroforme. $F = 148^{\circ}$ - 150° .

IOOÉTHYLATE. — La base est traitée par un excès d'iodure d'éthyle dans le benzène à l'ébullition pendant 10 heures. Les cristaux bruts obtenus sont purifiés par cristallisation dans le mélange acétone-éther.

Cristaux denses jaune vif. $F = 184^{\circ}$.

2° Benzyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine. — On mélange intimement 3 g de benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine et 3 g de soufre puis on met ce mélange en suspension dans 20 ml de caryophyllène ($E_b = 260^{\circ}$). On chauffe à l'ébullition à reflux pendant 10 minutes ; un abondant dégagement de H_2S se produit. Après refroidissement, on dilue avec de l'éther et extrait par HCl 0,5 N. La solution chlorhydrique est extraite à 3 reprises par du chloroforme. Après évaporation du solvant on obtient un résidu noirâtre que l'on purifie par cristallisation dans le mélange méthanol-éther. Le chlorhydrate impur ainsi obtenu est dissous dans l'eau ; après filtration, la solution alcalinisée par la potasse fournit 2 g de base brute cristallisée. Celle-ci est purifiée par cristallisation dans l'alcool.

Cristaux incolores, insolubles dans l'eau. $F = 113^{\circ}$.

Anal. : $C_{20}H_{21}O_2N$: Calc. : P. M. = 307. — Tr. : P. M. = 309,4 (acidimétrie en solvant non aqueux).

Calc. p. 100 : C, 78,14 ; H, 6,89 ; O, 10,41 ; N, 4,56. — Tr. : C, 78,11 ; H, 6,65 ; O, 10,69 ; N, 4,58.

3° Oxydation de la benzyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine. — On dissout à chaud 0,20 g (0,0018 M) d'anhydride sélénieux dans 10 ml de dioxane additionné de 11 gouttes d'eau. On ajoute ensuite 0,50 g (0,0016 M) de benzylisoquinoléine et on porte à l'ébullition à reflux 30 minutes. Après filtration à chaud sur verre fritté, on dilue avec de l'eau la solution dioxanique. La benzyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine (0,45 g) cristallise. Par cristallisation dans l'alcool à 90°, on obtient des cristaux jaune pâle. F et F mélangée = 155° .

II. — Déshydrogénation et réduction simultanée du carbonyle

1° Action de la potasse alcoolique à l'ébullition.

— On dissout 1,50 g de chlorhydrate de benzoyl-dihydroisoquinoléine dans 100 ml d'eau tiède. Après avoir alcalinisé par NaOH N on extrait la base par l'éther. L'éther séparé est chassé par distillation sous pression réduite. On dissout le résidu dans une solution de 2,5 g de KOH dans 25 ml d'alcool à 90° et l'on porte au bain-marie bouillant pendant 15 heures. On dilue la solution avec de l'eau et évapore l'alcool au bain-marie. Après refroidissement, on sépare la fraction basique par filtration. Cette base brute est dissoute dans 100 ml de HCl 0,1 N au bain-marie bouillant. Après refroidissement on sépare par filtration une faible quantité de cristaux de benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine (après cristallisation, dans l'alcool F et F mélangée = 155°).

Le filtrat est extrait par une fois 10 ml de chloroforme puis 2 fois 5 ml, ce qui permet d'éliminer quelques résines et un peu de benzoylisoquinoléine.

Isolement de l'(α -hydroxybenzyl)-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine. — La solution aqueuse chlorhydrique est portée au bain-marie bouillant pour chasser le chloroforme dissous, puis alcalinisée par NH_4OH . On obtient 0,60 g de base cristallisée ($Rdt = 46$ p. 100). Celle-ci est purifiée par cristallisation dans l'alcool à 90°.

Cristaux incolores, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool à froid, le benzène, l'éther de pétrole ; solubles dans le chloroforme ; $F = 143^{\circ}$.

Anal. : $C_{20}H_{21}O_3N$: Calc. : P. M. = 323. — Tr. : P. M. = 326,3 (acidimétrie en solvant non aqueux).

Calc. p. 100 : C, 74,29 ; H, 6,54 ; O, 14,84 ; N, 4,33. — Tr. : C, 74,12 ; H, 6,72 ; O, 14,80 ; N, 4,47.

CHLORHYDRATE. — Cristaux incolores, solubles dans l'eau. $F = 195^{\circ}$ - 198° . La solution aqueuse examinée en lumière de Wood présente une fluorescence bleue.

ESTER BENZOÏQUE. — Obtenu par action du chlorure de benzoyle en présence de soude, et purifié par cristallisation dans l'alcool.

Cristaux incolores $F = 140^{\circ}$.

Anal. : $C_{27}H_{26}O_4N$: Calc. : P. M. = 427. — Tr. : P. M. = 428,1 (acidimétrie en solvant non aqueux).

La benzyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine soumise à l'action de la potasse alcoolique à l'ébullition dans les mêmes conditions, conduit à l'(α -hydroxybenzyl)-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine avec un rendement identique. L'oxydation de cette dernière base par SeO_2 , effectuée comme il est indiqué pour la benzyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine, conduit à la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine. F et F mélangée = 155° .

2° Hydrogénation de la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine par KBH_4 . — 1 g de benzoylisoquinoléine est dissous dans 100 ml d'alcool à 90°; on ajoute en agitant, 1 g (excès) de KBH_4 pulvérisé. Après 4 heures à température du laboratoire, l'alcool est évaporé au bain-marie bouillant. Le résidu cristallin est repris par l'eau, et les cristaux d'(α -hydroxybenzyl)-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine sont séparés par filtration, lavés à l'eau et séchés. Par cristallisation dans l'alcool à 90°, on obtient 0,80 g de cristaux incolores. F et F mélangée = 143°.

III. — Hydrogénation en (α -hydroxybenzyl)-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine

On ajoute peu à peu 0,50 g de KBH_4 pulvérisé à une solution de 0,50 g de benzoyldihydroisoquinoléine dans 20 ml d'alcool à 90° à température ordinaire. On agite la solution de temps en temps, et après 1,30 h, on filtre pour éliminer les sels insolubles. Après dilution aqueuse, on chasse l'alcool par évaporation au bain-marie bouillant. Après refroidissement, on recueille la base impure qui s'est séparée (0,40 g); celle-ci est purifiée par cristallisation dans l'alcool à 90°.

Cristaux incolores, peu solubles dans l'eau, l'alcool à froid. F = 148°.

Anal. : $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$: Calc. p. 100 : C, 73,36; H, 7,70; O, 14,66; N, 4,28. — Tr. : C, 73,49; H, 7,56; O, 14,87; N, 4,41.

IV. — N-Acylation. Transposition du (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile

1° (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile. — On dissout 3,60 g de chlorhydrate de benzoyl-diéthoxy-6,7 dihydroisoquinoléine dans 100 ml d'eau, en tiédissant. Après alcalinisation par NaOH 10 N, la base relarguée est extraite par 40 ml de benzène. La solution benzénique séparée est versée dans une fiole contenant 40 ml de NaOH N puis additionnée de 3 ml de chlorure de benzoyle (excès). La fiole est bouchée puis soumise à une vive agitation au moyen d'un agitateur à secousses pendant 1 heure. Après 12 heures on recueille le dérivé benzoylé cristallisé, on le lave avec un peu de benzène puis avec de l'eau. Du filtrat, on isole la couche benzénique qu'on lave à la soude N puis à l'eau et enfin à l'acide chlorhydrique N, afin d'éliminer la fraction basique qui n'a pas réagi.

Le benzène lavé à l'eau est ensuite chassé par distillation sous pression réduite. Le résidu cristallin purifié par cristallisation dans l'alcool à 90° fournit une seconde fraction de dérivé benzoylé cristallisé (Rdt = 75 p. 100).

Cristaux feutrés, incolores, insolubles dans l'eau,

peu solubles dans l'alcool à froid, l'éther, le benzène. F = 153°.

Anal. : $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$: Calc. p. 100 : C, 72,79; H, 6,11; O, 17,96; N, 3,14. — Tr. : C, 72,39; H, 6,12; O, 18,02; N, 3,37.

2° (N-carbéthoxy β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile. — A une solution étherée préparée avec 1,50 g de benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine, on ajoute peu à peu 1 ml de chloroformiate d'éthyle. Un dépôt cristallin jaune se sépare; on recueille 0,45 g de chlorhydrate de benzoyldihydroisoquinoléine. Le filtrat étherée évaporé à sec, laisse un résidu neutre qui ne cristallise que difficilement. On le redissout dans le minimum d'éther et par addition d'une quantité ménagée d'éther de pétrole, on obtient 0,70 g de (N-carbéthoxy β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile. Le produit obtenu doit être purifié par 2 nouvelles cristallisations.

Cristaux incolores, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. F = 91°-92°.

Anal. : $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$: Calc. p. 100 : C, 66,81; H, 6,58; O, 23,22; N, 3,39. — Tr. : C, 66,86; H, 6,62; O, 23,16; N, 3,55.

3° Oxydation permanganique de la (N-carbéthoxy β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 désoxybenzoïne. — L'action du chloroformiate d'éthyle sur la benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine en présence de soude conduit principalement à la (N-carbéthoxy β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 désoxybenzoïne (F = 105°). Toutefois il se forme en même temps une faible quantité de N-carbéthoxy benzylidène-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (F = 151°-152°) que l'on sépare facilement par son insolubilité dans l'alcool.

L'oxydation de la (N-carbéthoxy β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 désoxybenzoïne est effectuée comme suit :

On dissout 1 g (0,0025 M) de dérivé N-carbéthoxylé (F = 105°) dans 20 ml d'acétone distillée préalablement sur KMnO_4 . On ajoute peu à peu 0,52 g (0,0033 M) de KMnO_4 finement pulvérisé. L'oxydation est amorcée par un léger chauffage au bain-marie; elle se poursuit ensuite à température ordinaire. Lorsque la décoloration tarde à se faire, on chauffe à nouveau et l'on attend la disparition complète du KMnO_4 . On élimine MnO_2 par filtration et l'on concentre par évaporation dans une capsule. Le résidu jaunâtre cristallise spontanément après 24 à 48 heures. Le dérivé N-carbéthoxylé est purifié par plusieurs cristallisations dans le mélange éther-éther de pétrole.

Cristaux incolores. F et F mélangée = 91°-92°.

4° Acide (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzilique. — On prépare une solution de 20 g de KOH en pastilles dans 200 ml d'alcool isoamylique anhydre dans laquelle on dissout 20 g (0,045 M) de (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile et l'on porte au bain-marie bouillant pendant 20 minutes.

On observe au début du chauffage l'apparition de la coloration rouge fugace caractéristique de la transposition benzilique.

On dilue avec 200 ml d'eau puis on soumet à l'entraînement à la vapeur de façon à chasser complètement l'alcool isoamylique. La solution alcaline est à nouveau diluée avec 400 ml d'eau puis filtrée. On acidifie par HCl 12 N la solution surmontée d'une mince couche d'éther afin de favoriser la cristallisation. Quelques heures après, l'acide brut est séparé, lavé à l'eau, puis à l'éther. On le purifie par dissolution dans une solution de HNaCO_3 à 5 p. 100. Un faible insoluble est éliminé par filtration et on précipite l'acide par HCl 12 N (Rdt = 85 p. 100). Cet acide faiblement coloré est purifié par cristallisation dans l'alcool à 60°.

Cristaux incolores, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'éther, le benzène, solubles dans l'alcool. $F = 187^\circ$ - 188° (décomposition).

Anal. : $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}$: Calc. p. 100 : C, 69,96 ; H, 6,31 ; O, 20,71 ; N, 3,02. — *Tr.* : C, 70,01 ; H, 6,46 ; O, 20,60 ; N, 3,18.

5° Action de la potasse alcoolique sur le (N-carbéthoxy β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile. — 0,75 g (0,0018 M) de dérivé carbéthoxylé sont dissous dans 25 ml de solution de potasse alcoolique à 10 p. 100 ; on porte à l'ébullition à reflux pendant 7 heures. Après dilution aqueuse, l'alcool est chassé par évaporation au bain-marie. Les bases relarguées sont séparées par filtration, lavées à l'eau, puis séchées sous vide.

Isolement de l'(α -hydroxybenzyl)-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine. — Les bases sèches sont épuisées par CH_3COOH à 1 p. 100 maintenu à 35°-40°. La fraction basique insoluble, d'aspect cristallin est séparée par filtration et lavée à l'eau. On la dissout dans HCl 0,2 N et par alcalinisation de la solution chlorhydrique, on obtient une base cristallisée.

Cristaux incolores. F et F mélangée = 143° .

Isolement de la diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine. — Le filtrat acétique précédent est alcalinisé par KOH, un dépôt se forme peu à peu et l'on sépare une nouvelle fraction de la base précédente. La solution aqueuse alcaline limpide est alors épuisée à l'éther. L'évaporation de la solution étherée laisse un résidu d'une base liquide incolore dont la solution chlorhydrique présente une vive fluorescence en lumière de Wood.

Cette base traitée par le chlorure de benzyle en pré-

sence de KOH fournit un composé neutre que l'on peut faire cristalliser de l'éther.

Cristaux incolores. $F = 157^\circ$. On n'observe pas de dépression de F mélangée avec le dérivé obtenu par benzylation d'un échantillon authentique de diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine.

Enfin, la solution aqueuse alcaline d'où les deux bases ont été séparées renferme une faible fraction acide où l'on peut mettre en évidence l'acide benzoïque.

6° Hydrolyse du (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile. — On traite 1 g de (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile par 10 ml de H_3PO_4 à 85 p. 100 au bain-marie bouillant pendant 20 minutes. La solution limpide, colorée en jaune-orangé est diluée avec de l'eau et alcalinisée par KOH. La base relarguée peut être extraite à l'éther, elle a les mêmes propriétés que la benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine et peut en particulier, régénérer le (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile sous l'action du chlorure de benzyle.

7° Transposition du (N-éthyl N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile.

a) **Iodoéthylate de benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine.** — 5 g de base sont dissous dans 30 ml de benzène ; on ajoute 10 ml d'iodure d'éthyle (excès) et porte à ébullition à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, on ajoute une faible quantité d'acétone. 24 heures après, les cristaux sont recueillis et lavés avec du benzène additionné d'un peu d'acétone. On obtient 4,50 g d'iodoéthylate (Rdt = 60 p. 100) que l'on purifie par cristallisation dans l'eau.

Cristaux jaune vif, solubles dans l'eau chaude, le méthanol, peu solubles dans le benzène, l'éther. $F = 204^\circ$.

b) **(N-éthyl N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile.** — On traite 5 g (0,01 M) d'iodoéthylate par 7 ml de chlorure de benzyle en présence de 100 ml de NaOH N. Le mélange est soumis à une vive agitation pendant 2 heures. Après un repos de 24 heures, la masse pâteuse s'est solidifiée ; on la sépare, lave à l'eau, puis à HCl 0,5 N et à nouveau à l'eau (Rdt = 50 p. 100). Le produit brut est purifié par cristallisation dans l'alcool à 90°.

Cristaux jaune pâle, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool froid. $F = 109^\circ$.

Anal. : $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}$: Calc. p. 100 : C, 73,55 ; H, 6,60 ; O, 16,89 ; N, 2,96. — *Tr.* : C, 73,64 ; H, 6,65 ; O, 16,39 ; N, 3,01.

c) **Transposition.** — 0,60 g de dérivé N-benzoylé précédent sont dissous dans une solution de 1 g de KOH

dans 10 ml d'alcool à 90°. Le mélange chauffé à l'ébullition se colore en rouge foncé. L'ébullition à reflux est maintenue pendant 3 heures. En opérant comme il est indiqué pour l'acide (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzilique, on sépare 0,35 g d'acide brut. Ce dernier n'a pu être purifié de façon satisfaisante.

V. — Tentative d'obtention
de l'acide (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2
diéthoxy-4,5 benzilique
à partir de la (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2
diéthoxy-4,5 désoxybenzoïne

1° (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 désoxybenzoïne. — Elle est obtenue par action du chlorure de benzoyle sur la benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine en présence de soude en suivant le mode opératoire décrit pour le (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile. On obtient des cristaux incolores, insolubles dans l'eau, cristallisables dans l'alcool à 90°. F = 148°.

Anal. : $C_{27}H_{29}O_4N$: Calc. p. 100 : C, 75,15 ; H, 6,78 ; O, 14,83 ; N, 3,24. — Tr. : C, 75,27 ; H, 6,58 ; O, 14,80 ; N, 3,64.

2° Action de la potasse alcoolique. — On porte au bain-marie bouillant pendant 10 heures une solution de 1 g de dérivé N-benzoylé et 3 g de potasse en pastilles dans 30 ml d'alcool à 90°. La solution prend une teinte jaune d'abord puis groseille.

a) Isolement de la N-benzoyl benzyldène-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine. — Après refroidissement, on dilue avec de l'eau et évapore l'alcool au bain-marie bouillant. Un produit se sépare et se solidifie par refroidissement. On recueille 0,50 g d'un produit neutre qui après cristallisation dans l'alcool fond à 164°-165°. On n'observe pas de dépression de F par mélange avec un échantillon authentique dont la préparation est décrite plus loin.

b) Isolement de l'acide (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzoïque. — Par acidification du filtrat alcalin, un acide précipite. On recueille 0,40 g de produit brut sensiblement incolore que l'on purifie par cristallisation dans l'alcool.

Cristaux incolores, peu solubles dans l'alcool, solubles dans les alcalis dilués, insolubles dans les acides dilués. F = 222°.

Anal. : $C_{20}H_{23}O_5N$: Calc. : P. M. = 357. — Tr. : P. M. = 355,5 (alcalimétrie).

Calc. p. 100 : C, 67,22 ; H, 6,44 ; O, 22,41 ; N, 3,92. — Tr. : C, 67,26 ; H, 6,70 ; O, 22,42 ; N, 4,09.

c) Isolement d'acide benzoïque. — Le filtrat acide précédent est épuisé à l'éther. L'évaporation du solvant laisse un faible résidu de cristaux incolores sublimes. F = 122°.

3° Saponification de l'acide (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzoïque. — On porte au bain-marie bouillant durant 30 heures 0,10 g d'acide dans une solution de KOH en pastilles (1 g) dans 30 ml d'alcool à 90°. Puis on dilue avec de l'eau et évapore l'alcool au bain-marie. Après refroidissement la solution alcaline est extraite au chloroforme. La solution chloroformique évaporée au bain-marie laisse un résidu cristallin impur. Les cristaux sont dissous dans un peu d'HCl 0,5 N ; la solution est filtrée, alcalinisée par NH_4OH et concentrée par évaporation au bain-marie. Par refroidissement, le diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isocarbostyryle cristallise. F et F mélangée = 135°.

La solution aqueuse préalablement épuisée au chloroforme est acidifiée puis extraite à l'éther. Après évaporation de l'éther, on peut mettre en évidence l'acide benzoïque.

4° Préparation de la N-benzoylbenzyldène-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine. — On dissout au bain-marie bouillant 0,50 g de chlorhydrate de benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine dans 10 ml de pyridine. On ajoute à chaud 2 ml de chlorure de benzoyle et maintient au bain-marie bouillant durant 30 minutes. On dilue avec de l'eau et laisse cristalliser. Après 24 heures on recueille 0,65 g de dérivé N-benzoylé cristallisé que l'on purifie par cristallisation dans l'alcool.

Cristaux incolores insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool. F = 164°-165°.

Anal. : $C_{27}H_{27}O_3N$: Calc. p. 100 : C, 78,42 ; H, 6,58 ; O, 11,61 ; N, 3,39. — Tr. : C, 77,94 ; H, 6,63 ; O, 11,01 ; N, 3,50.

CHAPITRE III

ACIDE (N-BENZOYL β -AMINOÉTHYL)-2 DIÉTHOXY-4,5 BENZILIQUE

Fermeture du cycle isoquinoléique.

Passage de la série benzyl-I
à la série phényl-I isoquinoléique

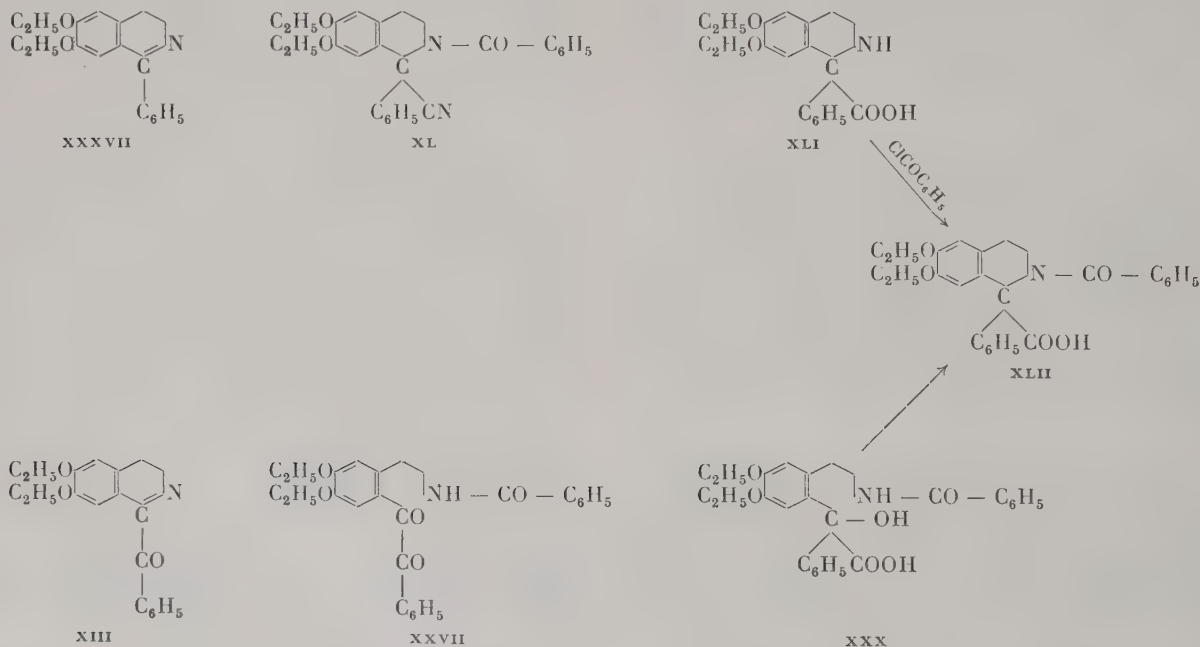
Comme il a été dit précédemment, le (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzilique soumis à l'action de la potasse alcoolique ou amylique à l'ébullition fournit l'acide (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzilique.

La formule proposée pour cet acide, et confirmée par les résultats de l'analyse élémentaire, fut en outre démontrée par l'étude de sa déshydratation. Celle-ci produit en effet la fermeture du cycle isoquinoléique par perte d'une molécule d'eau aux dépens de la fonction alcool tertiaire et de l'hydrogène de la fonction amine primaire benzoylée, conduisant à la N-benzoyl phényl-I

carboxy-I diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (XLI).

En effet, par simple chauffage à sec de cet acide benzilique substitué N-benzoylé à sa température de fusion, on observe un départ d'eau, et le produit de la réaction est un second acide dont l'analyse élémentaire prouve qu'il y a eu perte d'une molécule d'eau par rapport à l'acide de départ.

Cette carboxytétrahydroisoquinoléine N-benzoylée a pu être identifiée par comparaison avec un échantillon authentique. Celui-ci a été préparé par benzoylation en présence de pyridine, de la phényl-I carboxy-I diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (XLI). Ce dernier composé a été obtenu ⁽²⁸⁾ en faisant agir le nitrile phénylglyoxylique sur la phényl-I diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine puis en saponifiant par la potasse amylique la N-benzoyl phényl-I cyano-I diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine ainsi obtenue (XL).



⁽²⁸⁾ J. GARDENT, *C. R. Acad. Sci.*, 1958, **247**, 2153.

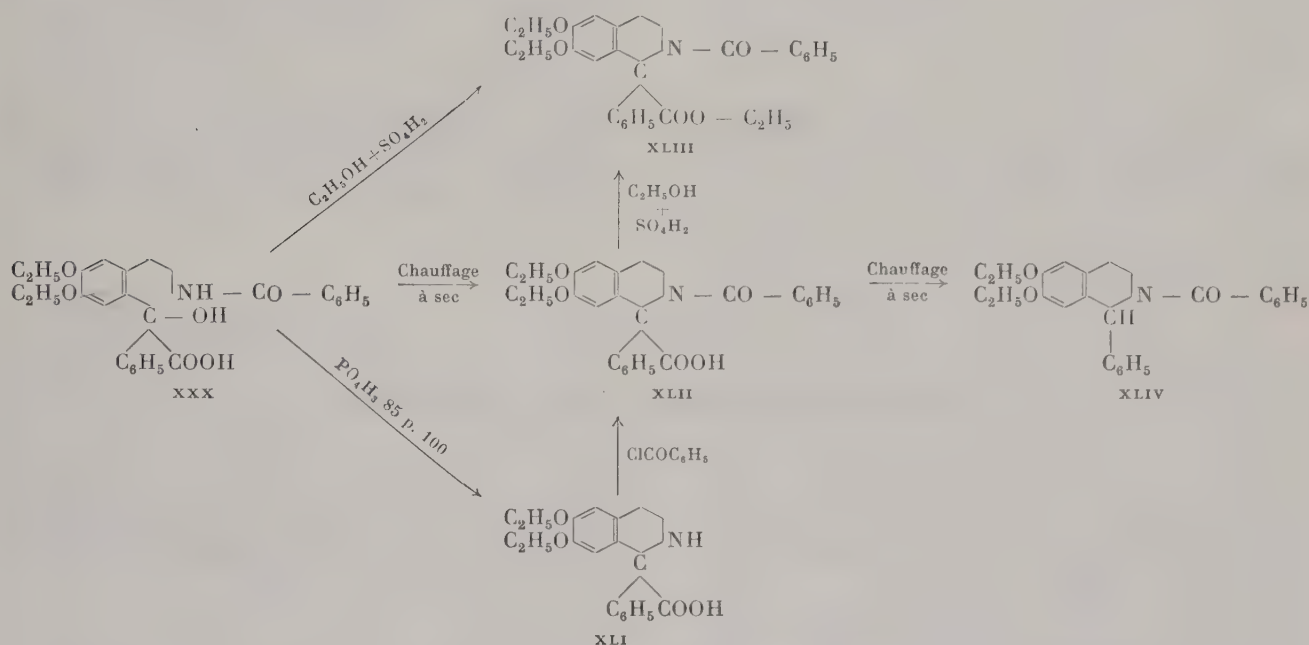
La tendance à la cyclisation de l'acide benzilique substitué N-benzoylé est très grande; nous avons observé qu'elle se produisait sous l'influence de la plupart des réactifs déshydratants. C'est ainsi qu'en essayant de préparer l'ester éthylique de cet acide par chauffage dans l'éthanol sulfurique à 0,5 p. 100; nous avons constaté que l'ester obtenu est en réalité celui de la carboxytétrahydroisoquinoléine N-benzoylée (XLIII).

Désirant d'autre part saponifier la fonction benzamide de l'acide benzilique substitué N-benzoylé, nous l'avons soumis à l'action de l'acide phosphorique concentré à chaud. Dans ces conditions, la saponification et la

cyclisation se produisent simultanément, conduisant à la phényl-1 carboxy-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (XLI).

Enfin, par chauffage à sec à sa température de fusion, la N-benzoyl phényl-1 carboxy-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine se décarboxyle, conduisant à la N-benzoyl phényl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine ⁽²⁸⁾ (XLIV).

Cette dernière transformation est le terme d'une série de réactions qui permettent au total d'effectuer le passage de benzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines aux phényl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines.



Partie expérimentale

1° N-benzoyl phényl-1 carboxy-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine. — 2 g d'acide benzilique substitué N-benzoylé sont chauffés au bain d'huile sous pression réduite. Lorsqu'on atteint la température de 175°-180°, il se produit un boursoufflement de la masse partiellement fondue tandis que des gouttelettes d'eau se condensent à la partie supérieure de la fiole. Le dégagement de vapeur cesse rapidement et le produit se solidifie. Après refroidissement, le contenu de la fiole est cristallisé dans l'alcool à 90°.

Cristaux incolores, insolubles dans l'eau, peu solubles

dans l'alcool à froid, peu solubles dans l'éther et le benzène, solubles dans le chloroforme F = 247°; on n'observe pas de dépression de F par mélange avec un échantillon authentique préparé à partir de la phényl-1 carboxy-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine.

Anal. : C₂₇H₂₇O₅N : Calc. : P. M. = 445,5. — Tr. : P. M. = 446,0 (alcalimétrie).

Calc. p. 100 : C, 72,79; H, 6,11; O, 17,96; N, 3,14. — Tr. : C, 72,67; H, 6,47; O, 18,16; N, 3,41.

2° Ester éthylique de la N-benzoyl phényl-1 carboxy-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine. — On porte à l'ébullition à reflux pendant 12 heures une solution de 0,30 g d'acide benzilique substitué N-benzoylé dans 60 ml d'alcool absolu additionné de 0,5 p. 100 (en volume) d'acide sulfurique concentré. On dilue ensuite avec 100 ml d'eau et neutralise par une solution de Na_2CO_3 à 10 p. 100. La cristallisation s'amorce et après quelques heures, on recueille 0,25 g de produit neutre que l'on purifie par cristallisation dans l'alcool à 90°.

Cristaux incolores, insolubles dans l'eau, insolubles dans les acides et alcalis dilués, peu solubles dans l'alcool à froid. $F = 172^\circ$. On n'observe pas de dépression de F par mélange avec un échantillon authentique obtenu par estérification de la N-benzoyl phényl-1 carboxy-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine dans les mêmes conditions.

3° Phényl-1 carboxy-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine. — On traite 1 g d'acide benzilique substitué N-benzoylé par 10 ml d'acide

phosphorique à 85 p. 100 au bain-marie bouillant. Après 15 minutes, on refroidit puis neutralise la solution par KOH jusqu'à faible alcalinité. On acidifie légèrement par CH_3COOH ; après 24 heures on recueille les cristaux qui se sont formés. Ceux-ci purifiés par cristallisation dans l'alcool fondent à 255° . On n'observe pas de dépression de F par mélange avec un échantillon authentique.

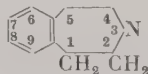
4° N-Benzoyl phényl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine. — La N-benzoyl phényl-1 carboxy-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine est chauffée au bain d'huile sous pression réduite. Il se produit un dégagement gazeux vers 215° - 220° ; lorsqu'il a cessé, on laisse refroidir puis fait cristalliser le produit dans l'alcool à 90°. Les cristaux obtenus sont incolores, insolubles dans l'eau peu solubles dans l'alcool. $F = 183^\circ$. On n'observe pas de dépression de F par mélange avec un échantillon authentique obtenu par action du chlorure de benzoyle sur la phényl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine ⁽²⁸⁾.

CHAPITRE IV

PASSAGE AUX PHÉNYL-1 BENZAZÉPINES-3

L'obtention de l'acide benzilique substitué N-benzoylé nous conduisit à tenter de réaliser la fermeture d'un cycle azoté à sept chaînons afin d'obtenir un dérivé de la phényl-1 benzazépine-3.

Connues depuis 1925, les benzazépines-3 n'ont cependant été qu'assez peu étudiées. La première synthèse est due à J. von Braun et H. Reich ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾ qui préparèrent la lactame de l'acide orthoaminoéthyl phénylacétique et la réduisirent en homotétrahydroisoquinoléine symétrique ou tétrahydro-1,2,3,4,5 1-H benzazépine-3.



P. von Ruggli et A. Staub ⁽³¹⁾ obtinrent le même composé en hydrogénant l'*o*-phénylène diacétonitrile à haute pression. J. O. Halford et B. Weissmann ⁽³²⁾ ont cyclisé l'*o*-phénylène diacétamide, par pyrolyse, en *o*-phénylène diacétimide. Par réduction de ce composé, ils ont isolé successivement la lactame corres-

pondante puis la tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3.

La même lactame a été enfin obtenue par I. L. Knunyants ⁽³³⁾ par transposition de Beckmann du *p*-toluène sulfonate de l'oxime de β -tétalone.

Si plusieurs voies permettent d'accéder aux tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépines-3, par contre le seul exemple, à notre connaissance, d'une benzazépine-3 substituée en -1 est la diphenyl-1,1 oxo-2 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3 préparée par P. A. Petyunin ⁽³⁴⁾ à partir de la benzilamide de la β -phényléthylamine.

D'autre part, les synthèses de benzazépines-3 dihydrogénées ou totalement insaturées sont très peu nombreuses. Signalons cependant le cas d'une benzazépine-3 insaturée obtenue par K. Dimroth et H. Freyschlag ⁽³⁵⁾ en condensant l'*o*-phthalaldéhyde avec l'ester diméthylque de l'acide méthyliminodiacétique.

A partir de l'acide benzilique substitué N-benzoylé, on pouvait envisager la préparation de trois dérivés de la phényl-1 benzazépine-3.

⁽²⁹⁾ J. von BRAUN et H. REICH, *Ann. Chem.*, 1925, **445**, 225.

⁽³⁰⁾ J. von BRAUN et H. REICH, *Ber.*, 1925, **58**, 2765.

⁽³¹⁾ P. von RUGGLI et A. STAUB, *Helv. Chim. Acta*, 1937, **20**, 925.

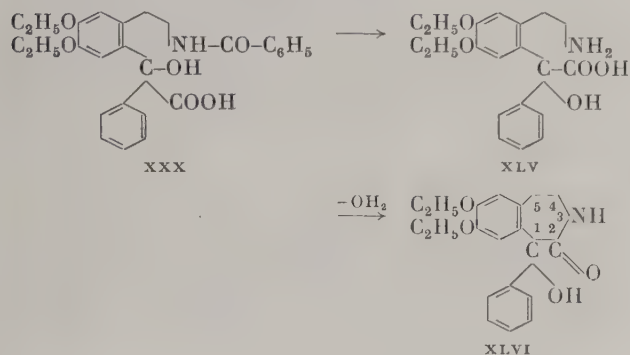
⁽³²⁾ J. O. HALFORD et B. WEISSMANN, *J. Org. Chem.*, 1952, **17**, 1646.

⁽³³⁾ I. L. KNUNYANTS et B. P. FABRICHIYI, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, 1949, **68**, 523; *Chem. Abstr.*, 1950, **44**, 1469.

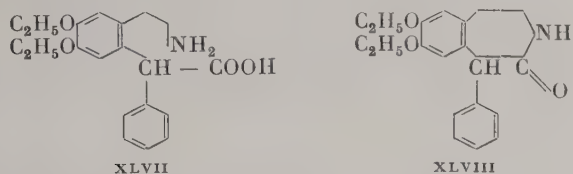
⁽³⁴⁾ P. A. PETYUNIN, *J. Gen. Chem. (URSS)* (Trad.), 1952, **22**, 761.

⁽³⁵⁾ K. DIMROTH et H. FREYSLAG, *Angew. Chem.*, 1956, **68**, 518.

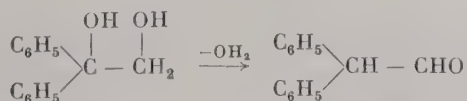
1° La libération de l'amine primaire par débenzoylation alcaline permettrait d'isoler l'acide benzilique substitué aminé (XLV). La fermeture du cycle par lactamisation pourrait être effectuée sous l'influence de la chaleur sèche ou des déshydratants et conduire à la phényl-1 hydroxy-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3 (XLVI). On pouvait espérer que dans ce cas, contrairement à ce qui se passe pour l'acide benzilique substitué N benzoylé, la déshydratation se produirait plutôt aux dépens du carboxyle qu'aux dépens de l'alcool tertiaire.



2° L'élimination de la fonction alcool tertiaire par une réduction énergique fournirait l'acide diphenylacétique correspondant (XLVII). L'absence de fonction alcool tertiaire éliminant la possibilité d'une cyclisation en tétrahydro-isoquinoléine, la lactamisation conduirait à la phényl-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3 (XLVIII).

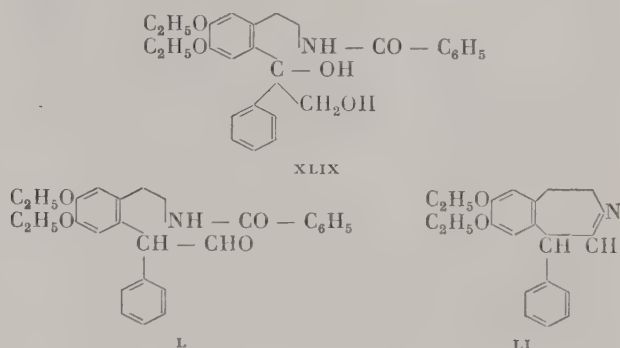


3° La réduction du carboxyle de l'acide benzilique substitué N-benzoylé par l'hydrure mixte de lithium-aluminium donnerait le diphenyl-1,1 éthanediol-1,2 substitué N-benzoylé (XLIX). On sait que les glycols primaires-tertiaires peuvent conduire à des aldéhydes sous l'action de la chaleur ou des déshydratants, selon un processus identique à la transposition pinacolique. Ainsi, R. Stoermer a obtenu le diphenyl acétaldéhyde par chauffage du diphenyl-1,1 éthanediol-1,2 dans l'acide sulfurique dilué ⁽³⁶⁾.



La déshydratation du diphenyléthanediol substitué N-benzoylé fournirait donc le diphenylacétaldéhyde

correspondant (LI). Après libération de l'amine primaire, on pouvait envisager la fermeture du cycle par formation d'une aldimine interne (LI).



Préparation de la phényl-1 hydroxy-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3

L'hydrolyse en milieu alcalin de la fonction amide benzoïque de l'acide benzilique substitué est malaisée. Par chauffage dans la potasse alcoolique, la saponification est extrêmement lente, il fut donc nécessaire de recourir à l'emploi de la potasse amylique.

Cette opération pouvait conduire à l'acide benzilique substitué aminé recherché, à condition toutefois que la fermeture du cycle isoquinoléique n'ait pas lieu comme dans le cas de l'hydrolyse phosphorique signalée au chapitre précédent. En fait, le produit isolé est bien l'acide benzilique substitué aminé (XLV).

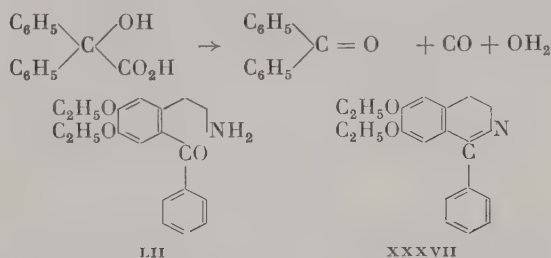
Comme la phényl-1 carboxy-1 tétrahydroisoquinoléine (XLI), c'est un composé amphotère soluble dans les acides et alcalis dilués mais insoluble dans l'ammoniac. Même au voisinage de la neutralité, il est assez soluble dans l'eau d'où il peut cristalliser. Il est difficile de l'obtenir à l'état de grande pureté en raison de la facilité avec laquelle il se cyclise en phényl-1 carboxy-1 tétrahydroisoquinoléine même à des températures peu élevées. Ceci explique que les analyses élémentaires n'aient pas fourni de résultats entièrement satisfaisants.

Cependant, l'étude de sa déshydratation conduisant à la lactame recherchée vient confirmer sa nature. En effet, s'il est chauffé rapidement à 200° sous pression réduite, il libère de la vapeur d'eau. Par cristallisation du résidu, on sépare avec un rendement de 60 p. 100, un produit neutre dont l'analyse est en accord avec la formule de la lactame de l'acide (β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzilique ou phényl-1 hydroxy-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3 (XLVI).

À côté de cette lactame, on peut mettre en évidence la phényl-1 carboxy-1 tétrahydroisoquinoléine et une

⁽³⁶⁾ R. STOERMER, *Ber.*, 1906, **39**, 2288.

faible quantité de phényl-1 tétrahydroisoquinoléine. Il se produit donc au cours du chauffage, une décarboxylation qui est vraisemblablement consécutive à la fermeture du cycle isoquinoléique. En effet, si cette décarboxylation se produisait avant la fermeture du cycle, on devrait obtenir une benzophénone comme c'est le cas pour l'acide benzilique non substitué ⁽³⁷⁾. Or, cette benzophénone (LII) instable se cycliserait en phényl-1 dihydroisoquinoléine (XXXVII) dont on ne trouve pas trace dans les produits de la réaction.



La lactame hydroxylée peut être hydrolysée par chauffage prolongé dans la potasse alcoolique, régénérant, avec un bon rendement, l'acide aminé de départ.

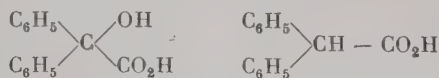
Préparation de la phényl-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3

Dans le but d'éliminer la fonction alcool tertiaire de l'acide benzilique substitué N-benzoylé, nous avons d'abord tenté de le chlorer et de réduire le dérivé chloré sans chercher à l'isoler.

L'acide a été soumis à l'action du chlorure de thionyle à basse température, puis le mélange a été traité par le zinc étamé en milieu alcool-chlorhydrique. En fait, on isole ainsi la phényl-1 carboxy-1 tétrahydroisoquinoléine N-benzoylée et son ester éthylique (XLII).

D'autres essais, effectués en remplaçant le chlorure de thionyle par l'oxychlorure de phosphore ont conduit aux mêmes résultats. Sous l'influence de ces agents halogénants, la déshydratation s'effectuant plus rapidement que l'halogénéation, il était impossible de réduire la fonction alcool tertiaire de cette façon.

Cet échec nous conduisit à tenter l'emploi de l'iode et du phosphore rouge en milieu acétique. Ce réactif est en effet utilisé pour effectuer la réduction de l'acide benzilique en acide diphenylacétique.

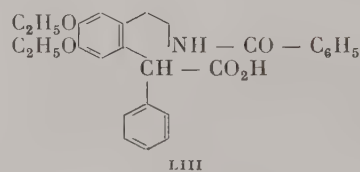


Toutefois, il paraissait peu indiqué, dans le cas d'un dérivé possédant deux radicaux éthoxy susceptibles d'être déalcylés.

Néanmoins, ce mode de réduction s'est révélé intéressant car même dans l'acide acétique bouillant, la déséthylation ne se produit pratiquement pas.

¹⁰ Lorsque la réaction est effectuée à une température voisine de 100°, on obtient un mélange renfermant 75 p. 100 de phényl-1 carboxy-1 tétrahydroisoquinoléine N-benzoylée à côté de l'acide (N-benzoyl β-aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenylacétique attendu (LIII). La séparation du mélange a été effectuée au moyen de l'acide phosphorique à 85 p. 100. En effet, sous l'action de cet acide, à la température de 100°, la phényl-1 carboxy-1 tétrahydroisoquinoléine N-benzoylée est rapidement saponifiée et le composé débenzoylé passe en solution phosphorique tandis que l'acide diphenylacétique substitué N-benzoylé reste inaltéré et insoluble.

²⁰ Si la réduction est effectuée dans l'acide acétique à l'ébullition, on obtient l'acide recherché avec un rendement de 80 p. 100. Celui-ci ne renferme que des traces de phényl-1 carboxy-1 tétrahydroisoquinoléine N-benzoylée.



La saponification de l'acide diphenylacétique substitué N-benzoylé est effectuée par chauffage dans la potasse amylique. Comme dans le cas de l'acide benzilique substitué aminé, le produit débenzoylé est un composé amphotère assez soluble dans l'eau. C'est également l'étude de sa déshydratation qui a confirmé sa nature.

Le chauffage au bain d'huile sous pression réduite produit, vers 230°-240°, un dégagement de vapeur d'eau et l'on isole du milieu un produit neutre dont l'analyse est en accord avec la formule de la lactame de l'acide (β-aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenylacétique ou phényl-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3 (XLVIII).

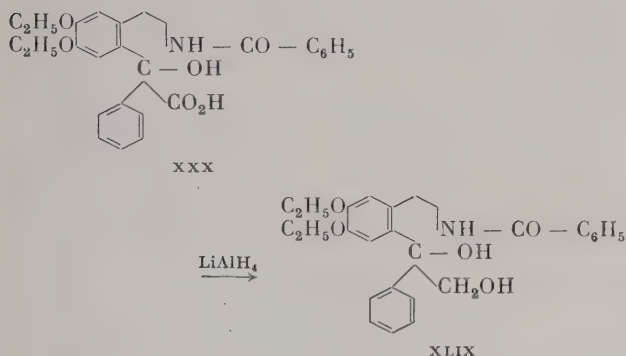
Préparation de la phényl-1 diéthoxy-7,8 dihydro-4,5 3-H benzazépine-3

¹⁰ (N-benzoyl β-aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenyl éthanediol-1,2. — La réduction des carboxyles est réalisée aisément par l'emploi de l'hydrure mixte de lithium-aluminium. Nous l'avons effectuée dans l'éther diméthylque du diéthylèneglycol; l'éther éthylique avait dû être écarté car il ne permettait qu'un

⁽³⁷⁾ KLINGER et STANDKE, *Ber.*, 1889, **22**, 1213.

très mauvais rendement dû à la faible solubilité de l'acide benzoïque substitué, dans ce solvant.

Dans le cas de cet acide, on pouvait prévoir une difficulté inhérente à la présence de la fonction amide benzoïque susceptible d'être réduite en amine secondaire. Bien que la réaction ait été conduite à température ordinaire, nous avons obtenu un mélange de (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphényl-1,1 éthanediol-1,2 (XLIX) et d'une base que nous n'avons pas cherché à isoler. Cette dernière correspond vraisemblablement au produit de réduction de la fonction benzamide du glycol neutre.

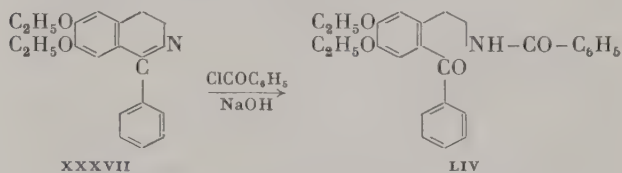


Nous avons tenté de déshydrater le diphényl éthanediol substitué N-benzoylé par chauffage à sec sous pression réduite.

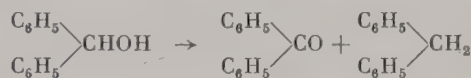
Chauffé à sa température de fusion, il reste inaltéré ; la cyclisation en tétrahydroisoquinoléine ne se produit pas contrairement à ce que l'on observe dans le cas de l'acide benzoïque substitué N-benzoylé.

Le chauffage à température plus élevée, vers 250°, produit une décomposition conduisant à un mélange de composés neutres. Après avoir fait agir la potasse

alcoolique sur ce mélange, nous n'avons pu isoler qu'un seul dérivé neutre cristallisé. Ce dernier a été identifié à l'amide benzoïque de la benzoyl-2 diéthoxy-4,5 β -phényléthylamine (LV) que l'on peut préparer en faisant agir le chlorure de benzoyle sur la phényl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (XXXVII) (24).

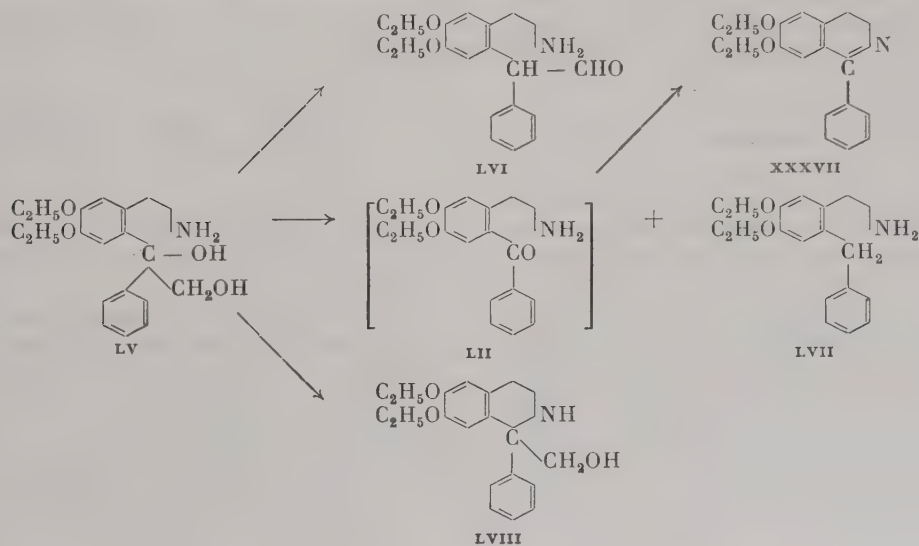


La formation de ce dérivé est à rapprocher du résultat de la décomposition thermique du diphényl-1,1 éthanediol-1,2 qui perd, par chauffage sec, une molécule de formaldéhyde conduisant au benzhydrol. Ce dernier instable à température élevée, donne naissance à de la benzophénone et du diphenylméthane.



2° (β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphényl éthanediol-1,2. — Le chauffage dans la potasse alcoolique du diphényl éthanediol substitué N-benzoylé ne permet pas de saponifier la fonction amide benzoïque, il faut recourir à l'action de potasse dans l'alcool amylique à l'ébullition pour libérer l'amine. Toutefois plusieurs formules pouvaient être envisagées pour cette amine. Le diphényl éthanediol substitué aminé obtenu (LV), pouvait subir trois sortes de modifications :

1° Il pouvait dans ces conditions (alcool amylique anhydre) se déshydrater en diphenylacétaldéhyde substitué aminé (LVI).

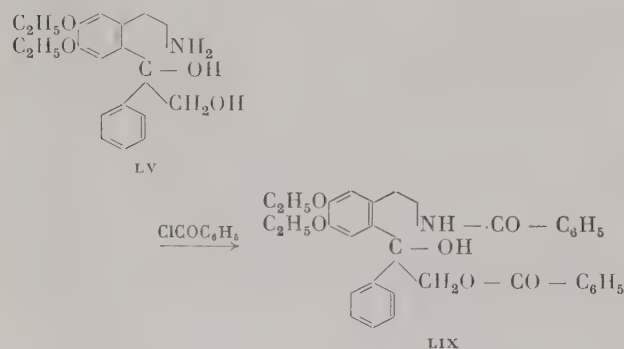


2° Il pouvait subir une décomposition identique à celle observée pour le glycol N-benzoylé et conduire, soit à la benzoyl-2 diéthoxy-4,5 phényléthylamine (LII) (vraisemblablement instable et conduisant instantanément à la phényl-1 diéthoxy-6,7 dihydroisoquinoléine (XXXVII), soit à la benzyl-2 diéthoxy-4,5 phényléthylamine (LVII). Ces hypothèses étaient à écarter, la base isolée ayant des caractères différents des échantillons authentiques ⁽⁶⁾ ⁽³⁸⁾.

3° La cyclisation en tétrahydroisoquinoléine pouvait se faire et conduire à la phényl-1 hydroxyméthyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydroisoquinoléine (LVIII). Cette formule pouvait être également écartée, la base isolée étant différente de celle décrite ⁽²⁸⁾.

La formule en accord avec les résultats de l'analyse élémentaire est celle du produit débenzoylé, mais non transformé, le (β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphényl-1,1 éthanediol-1,2 (LV).

Sous l'action du chlorure de benzoyle dans la soude, ce glycol aminé fournit un produit neutre dont l'analyse montre qu'il résulte de la fixation de deux restes benzoylé, l'un sur la fonction amine, l'autre sur la fonction alcool primaire (LIX).

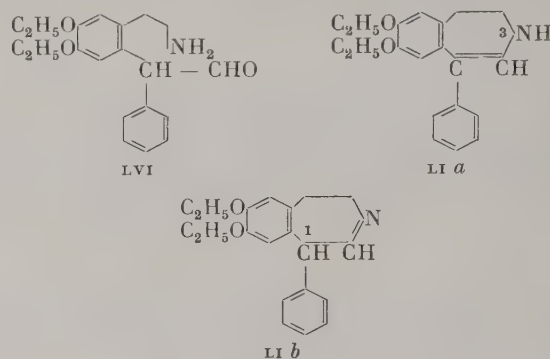


Le glycol aminé reste inaltéré par chauffage à sec à sa température de fusion ; la cyclisation en tétrahydroisoquinoléine est impossible même à température élevée (260°). Par contre, il est rapidement altéré en solution acide à température ordinaire. Sa fonction basique est titrable par acidimétrie en solvant non aqueux au moyen d'acide perchlorique en solution acétique anhydre ⁽³⁹⁾. Mais l'alcalinisation de la solution de titrage ne régénère pas le produit de départ ; on isole, à côté de résines, un composé cristallisé neutre. $F = 117^\circ$.

3° Transposition et cyclisation. — Pour tenter d'obtenir le diphenylacétaldéhyde substitué aminé, nous avons soumis le diphenyl éthanediol substitué à l'action de l'acide sulfurique dilué à chaud. Quelles que soient les conditions, il se forme d'abon-

dantes résines et l'on n'isole qu'une faible quantité de produits cristallisés. Ceux-ci sont au nombre de deux, le premier faiblement basique fond à 148°, le second neutre, fond à 117° et est identique au produit isolé après titrage par l'acide perchlorique.

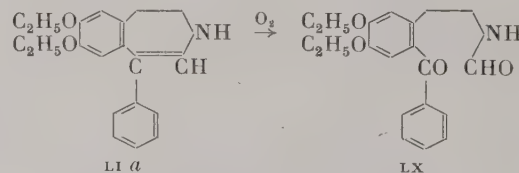
La base $F = 148^\circ$ doit être considérée comme le dérivé de la phényl-1 benzazépépine-3 recherché. On peut admettre qu'en premier lieu, sous l'influence de l'acide sulfurique dilué, la transposition pinacolique s'est produite conduisant au diphenylacétaldéhyde substitué aminé (LVI). En second lieu, l'amine ayant réagi sur l'aldéhyde, le produit d'addition intermédiairement formé aurait subi une déshydratation qui pourrait conduire soit à l'aldimine interne (LI a), soit à la forme tautomère (LI b).



Le produit formé posséderait donc, soit la structure (LI a), soit la structure (LI b) et serait la phényl-1 diéthoxy-7,8 dihydro-4,5 1-H ou 3-H benzazépépine-3.

L'analyse élémentaire est en accord avec cette formule qui se trouve en outre confirmée par l'étude du produit d'oxydation de cette base.

Sa solution étherée, par évaporation lente, conduit avec un bon rendement au produit neutre $F = 117^\circ$ qui a été identifié à la N-formyl benzoyl-2 diéthoxy-4,5 β -phényléthylamine (LX), que l'on peut considérer comme le dérivé N-formylé de la phényl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine.



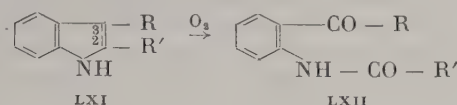
4° Structure du produit d'oxydation. — On peut rapprocher cette oxydation de la réaction décrite par Mentzer ⁽⁴⁰⁾. Cet auteur a, en effet, montré que sous l'action de l'eau oxygénée en présence de molybdate d'ammonium, le cycle azoté des dérivés

⁽³⁸⁾ J. GARDENT, *Bull. Soc. Chim.*, 1960, 114.

⁽³⁹⁾ J. A. GAUTIER, *Mises au point de chimie analytique pure et appliquée*. Masson, Paris, 1^{re} série, p. 31.

⁽⁴⁰⁾ C. MENTZER et Y. BERGUER, *Bull. Soc. Chim.*, 1952, 218.

indoliques du type (LXI) est ouvert au niveau de la liaison éthylénique en 2-3, conduisant à des acylamino-acylphénones du type (LXII).



La base F = 148°, soumise à l'action de l'eau oxygénée en présence de molybdate d'ammonium, conduit au produit neutre F = 117°, mais avec un rendement médiocre.

On peut admettre qu'en solution, la base F = 148° se trouve sous la forme (LIa) possédant une liaison éthylénique. En effet, sous l'action de l'iode d'éthyle, elle ne fournit pas d'iodoéthylate; il n'est pas possible en outre de la réduire par le borohydrure de potassium.

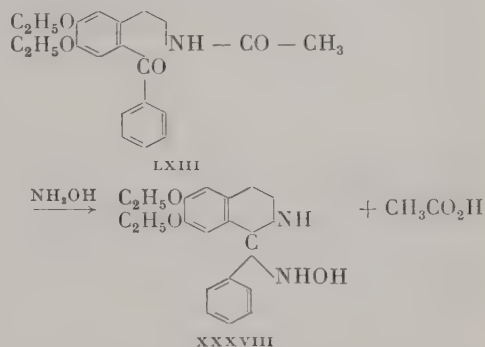
En présence d'oxygène, la liaison éthylénique est rompue et donne naissance à une fonction cétone, d'une part et un radical formyl d'autre part, conduisant à la N-formyl benzoyl-2 diéthoxy-4,5 β-phényléthylamine.

L'identification de ce composé a été effectuée de la façon suivante :

Afin de rechercher si sa formule comportait un carbonyle nous l'avons soumis à l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine. Nous avons obtenu une substance basique qui a été identifiée à la pseudo-oxime de la phényl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (xxxviii) (6).

Cette transformation fut rapprochée d'une propriété particulière de la N-acétyl benzoyl-2 diéthoxy-4,5 β-phényléthylamine (LXIII) résultant de l'action de l'anhydride acétique et du trioxyméthylène sur la phényl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine. Ce dérivé N-acétylé, sous l'action du chlorhydrate

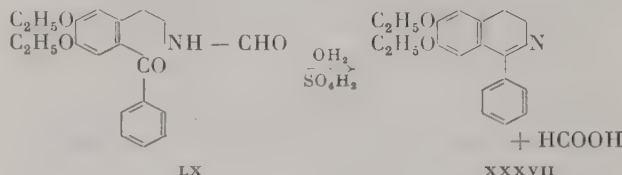
d'hydroxylamine, conduit à la pseudo-oxime précédente (xxxviii) par départ du groupe acétyle et fermeture du cycle isoquinoléique (41).



Il paraissait donc vraisemblable qu'un dérivé N-formylé put se comporter de la même façon qu'un dérivé acétylé.

D'autre part, l'analyse élémentaire du produit neutre F = 117° montre que sa formule ne diffère de celle de la base de départ que par la présence de 2 atomes d'oxygène supplémentaires.

Enfin, la confirmation définitive de cette formule fut apportée par le résultat de l'hydrolyse acide du produit. Soumis à l'action de l'acide sulfurique dilué, à l'ébullition, il libère de l'acide formique que l'on peut mettre en évidence dans le distillat. De la solution sulfurique on sépare la phényl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (xxxvii).



Partie expérimentale

I. — Phényl-1 hydroxy-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3

1° Acide (β-aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzilique.

— On traite 2 g (0,004 M) d'acide benzilique substitué N-benzoylé par une solution de potasse (2 g) (excès) dans 15 ml d'alcool isoamylique à l'ébullition. La précipitation des cristaux de benzoate ne commence qu'après 10 minutes; l'ébullition doit être maintenue 1 heure. Par dilution aqueuse, l'alcool isoamylique se sépare, on l'extrait à l'éther. La couche étherée est épuisée avec une solution alcaline diluée. La solution alcaline est neutralisée, puis nettement acidifiée par HCl 12 N; on

élimine par filtration la silice qui peut précipiter. La solution acide est débarrassée de l'acide benzoïque par extraction à l'éther.

Une série d'épuisements au chloroforme permet d'extraire environ 60 p. 100 de l'acide aminé sous forme de chlorhydrate. Il faut noter qu'il est accompagné d'une faible quantité d'un chlorhydrate d'une base dont la nature n'a pas été déterminée. Après évaporation à sec du chloroforme, le résidu est dissous dans l'eau. Par alcalinisation par NaOH diluée, la base précipite tandis que l'acide aminé reste en solution. La solution sodique est filtrée puis faiblement acidifiée par l'acide acétique. Par concentration à douce température,

(41) J. GARDENT, C. R. Acad. Sci., 1957, **244**, 209.

l'acide aminé cristallise ; on le recueille et lave à l'eau glacée.

D'autre part, la solution chlorhydrique épuisée par le chloroforme est concentrée par évaporation à 40°-50° ; peu à peu se sépare un sel blanc cristallisé qu'on recueille et lave avec HCl N refroidi puis à l'éther. Ce sel n'est autre que le chlorhydrate de l'acide aminé. On en prépare une solution aqueuse concentrée, et par alcalinisation par l'ammoniaque, on précipite l'acide benzilique substitué aminé (Rdt total = 85 p. 100). On le purifie par dissolution dans le chloroforme et cristallisation après addition d'une faible quantité d'éther de pétrole. Les cristaux ne doivent pas être séchés à l'étuve, car, même à température peu élevée, la déshydratation en phényl-1 carboxy-1 tétrahydroisoquinoléine commence à se produire.

Cristaux feutrés incolores, se teintant en crème à la lumière, assez solubles dans l'eau, solubles dans les acides dilués et les solutions de NaOH et KOH diluées, mais non dans l'ammoniaque ; solubles dans l'alcool, le chloroforme à chaud, insolubles dans l'éther. F mal définie commençant vers 170°-175°, instantanée vers 180°.

2° Lactame de l'acide (β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzilique ou phényl-1 hydroxy-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3.

— L'acide aminé précédent (1 g) est déshydraté par chauffage au bain d'huile sous pression réduite. Il est important de porter l'acide directement à la température de 210°, car si le chauffage est progressif, entre 170° et 210°, on obtient un moins bon rendement ; il se forme en effet une plus grande proportion de phényl-1 carboxy-1 tétrahydroisoquinoléine.

Le résidu est repris par 10 ml d'alcool acidifié par quelques gouttes d'HCl N pour maintenir en solution les produits basiques. On chauffe pour dissoudre et laisse cristalliser (Rdt = 60 p. 100).

Cristaux incolores denses, insolubles dans l'eau, insolubles dans les acides et alcalis dilués, très peu solubles dans l'alcool froid, insolubles dans l'éther. F = 217°.

Traités par l'acide sulfurique concentré, ils donnent une coloration violet foncé virant peu à peu au bleu puis à l'améthyste.

Anal. : $C_{20}H_{23}O_4N$: Calc. p. 100 : C, 70,36 ; H, 6,79 ; O, 18,75 ; N, 4,10. — *Tr.* : C, 70,24 ; H, 7,06 ; O, 18,80 ; N, 4,20.

Dans l'alcool de cristallisation de la lactame, il est possible de mettre en évidence une faible quantité de phényl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine. Après avoir chassé l'alcool, on alcalinise par NH_4OH ; un précipité blanc cristallin se sépare. La base isolée fond à 103°-104° et par action du chlorure de benzoyle, elle fournit un dérivé benzoylé. F = 183°.

HYDROLYSE. — On chauffe 0,50 g de lactame dans 10 ml de KOH alcoolique à 10 p. 100 à l'ébullition.

Après 5 heures de chauffage, on retrouve encore du produit de départ non altéré. Après avoir chassé l'alcool, par évaporation au bain-marie on sépare l'acide aminé en opérant comme il est indiqué pour sa préparation. Le composé obtenu présente toutes les propriétés caractéristiques de l'acide benzilique substitué aminé ; en particulier par chauffage à sec vers 200°, il conduit à nouveau à la lactame. F = 217°.

II. — Phényl-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3

1° Acide (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenylacétique. A) Tentatives de réduction de l'acide benzilique substitué N-benzoylé après chloration.

— On traite 0,50 g d'acide benzilique substitué N-benzoylé par 1 ml de $SOCl_2$ à la température de — 10° pendant quelques minutes. On ajoute au mélange 5 ml d'alcool absolu et 3 g de zinc étamé obtenu en traitant de minces copeaux de zinc par une solution alcoolique à 10 p 100 de $SnCl_2$. On ajoute peu à peu HCl 12 N de façon à entretenir un dégagement régulier de H_2 . Après 10 heures, à température ordinaire, la solution est filtrée ; le filtrat est neutralisé par $HNaCO_3$. On filtre pour éliminer le précipité d'hydroxydes.

Isolement de la N-benzoyl phényl-1 carboxy-1 diéthoxy-6,7 tétrahydroisoquinoléine. — La solution hydroalcoolique, concentrée par évaporation au bain-marie, est acidifiée ; l'acide cristallise, et après purification dans l'alcool, on obtient des cristaux incolore F et F mélangé = 247°.

Isolement de l'estér éthylique. — Le précipité d'hydroxydes est redissous dans HCl 12 N, l'insoluble séparé par filtration est lavé par HCl N puis Na_2CO_3 à 10 p. 100. Après cristallisation dans l'alcool, F et F mélangé = 172°.

D'autres essais ont été effectués avec $POCl_3$. A — 10°, ce réactif est sans action sur l'acide benzilique substitué. Après contact à température ordinaire, on obtient le même résultat qu'avec $SOCl_2$.

B) Réduction par l'iode et le phosphore rouge. — Les premiers essais de réduction par l'iode et le phosphore rouge ont été effectués en solution acétique à la température du bain-marie bouillant. On obtient un mélange renfermant 75 p. 100 de N-benzoyl phényl-1 carboxy-1 diéthoxy-6,7 tétrahydroisoquinoléine à côté de l'acide diphenylacétique attendu.

La séparation de ces deux acides a d'abord été effectuée par dissolution fractionnée dans une solution de $HNaCO_3$ à 5 p. 100, l'acide cyclisé, à l'état cristallisé, s'y dissolvant beaucoup plus rapidement que l'acide diphenylacétique substitué.

Une réaction colorée permet de déterminer facilement la pureté de ce dernier acide. L'acide benzilique substitué N-benzoylé mis en contact avec H_2SO_4 concentré

fournit une coloration rouge vif, très sensible, analogue à celle que donne l'acide benzilique non substitué ; la phényl-1 carboxy-1 tétrahydroisoquinoléine N-benzoylée donne une coloration-rouge orangé tandis que l'acidedi phénylacétiques ubstitué ne produit aucune coloration.

Réduction dans l'acide acétique à l'ébullition. — Dans un ballon, on ajoute à 35 ml de CH_3COOH , 1 g de phosphore rouge préalablement purifié, 0,30 g d'iode et 0,35 ml d'eau. Lorsque l'iode est complètement dissous, on ajoute 6 g d'acide benzilique substitué N-benzoylé. On chauffe jusqu'à ébullition douce que l'on maintient pendant 2 heures.

On filtre la solution chaude sur entonnoir en verre fritté pour séparer le phosphore en excès qu'on lave avec un peu d'acide acétique chaud. On verse peu à peu en agitant dans une solution de sulfite acide de sodium (5 ml de solution concentrée diluée à 250 ml). Quelques heures après on filtre pour séparer l'acide qui a cristallisé.

Après filtration et lavage à l'eau, l'acide brut est purifié par dissolution dans une solution de Na_2CO_3 à 10 p. 100 ; la solution aqueuse est filtrée puis l'acide est précipité par HCl 5 N en présence d'un peu d'éther.

L'acide ainsi obtenu renferme une faible proportion de N-benzoyl phényl-1 carboxy-1 diéthoxy-6,7 tétrahydroisoquinoléine. On le traite par 15 ml de H_3PO_4 à 85 p. 100 pendant 30 minutes au bain-marie bouillant ; on dilue le mélange par 250 ml d'eau, on laisse reposer 1 heure puis on filtre et lave à l'eau.

Cet acide purifié (Rdt = 80 p. 100) traité par H_2SO_4 concentré ne produit qu'une faible coloration jaune pâle. On le fait cristalliser dans l'alcool à 90°.

Cristaux incolores insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'éther, peu solubles dans l'alcool froid. F = 193°-194°.

Anal. : $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$: Calc. p. 100 : C, 72,46 ; H, 6,53 ; O, 17,88 ; N, 3,13. — Tr. : C, 72,17 ; H, 6,51 ; O, 17,80 ; H, 3,22.

2° Acide (β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenyl-acétique. — Dans un ballon muni d'une agitation, on dissout 4 g d'acide diphenylacétique substitué N-benzoylé dans une solution de 7 g de pastilles de KOH dans 70 ml d'alcool isoamylique. On chauffe à l'ébullition à reflux avec une agitation lente pendant 1,30 h.

La solution est neutralisée partiellement par addition de HCl 12 N et diluée par 200 ml d'eau. On chasse l'alcool isoamylique par entraînement à la vapeur d'eau.

L'acidification par HCl à pH 5 produit un trouble dû à la silice que l'on élimine par filtration après quelques heures de repos en présence d'un peu d'éther. On épuise le filtrat à l'éther pour éliminer l'acide benzoïque formé et les traces d'acide de départ. On chasse l'éther resté en solution par chauffage au bain-marie puis après filtration, on amène à la neutralité par addition de

NaOH diluée. On concentre la solution par distillation sous pression réduite ; par refroidissement l'acide aminé cristallise. Il est purifié par cristallisation dans l'alcool.

Cristaux incolores, peu solubles dans l'eau froide, peu solubles dans l'alcool froid, solubles dans l'acide chlorhydrique et la soude dilués. F = 255°.

Anal. : $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$: Calc. p. 100 : N, 4,08. — Tr. : N, 4,15.

3° Lactame de l'acide (β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenylacétique ou phényl-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3.

— L'acide précédent (2 g) séché à l'étuve à 100°, est déshydraté par chauffage au bain d'huile sous pression réduite. On élève rapidement la température ; vers 210°-220°, la fusion se produit en même temps qu'un dégagement de vapeur d'eau. La température est maintenue à 200°-240° jusqu'à cessation du dégagement (3 à 4 minutes).

Après refroidissement, le résidu est repris par de l'éther ; la cristallisation se produit. Après avoir séparé les cristaux on épuise le filtrat par HCl 0,5 N, lave à l'eau, sèche et concentre par évaporation. On recueille ainsi une nouvelle fraction de lactame cristallisé (Rdt = 80 p. 100). On la purifie par cristallisation dans l'alcool à 90°.

Cristaux incolores, insolubles dans l'eau, dans les acides et les bases dilués, peu solubles dans l'alcool froid et l'éther.

Ils présentent une anomalie de fusion. Au bloc, ils subissent une fusion instantanée à 168° puis la solidification se produit, et la fusion définitive se situe entre 173°-178°.

Anal. : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$: Calc. : P. M. = 325. — Tr. : P. M. = 330 (cryoscopie dans le camphre).

Calc. p. 100 : C, 73,82 ; H, 7,12 ; O, 14,75 ; N, 4,30. — Tr. : C, 73,67 ; H, 7,05 ; O, 14,88 ; N, 4,41.

III. — Phényl-1 diéthoxy-7,8 dihydro-4,5 3-H benzazépine-3

1° (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenyl-1,1 éthanediol-1,2. — 4 g (0,0095 M) d'acide benzilique substitué N-benzoylé sont dissous dans 70 ml d'éther diméthylque du diéthylène glycol déshydraté sur sodium. A la solution refroidie au bain de glace, on ajoute par petites fractions et en agitant 2 g (0,05 M) de H_4LiAl . On laisse agir pendant 48 heures à température ordinaire, en agitant de temps en temps.

L'excès d'hydrure est décomposé en ajoutant peu à peu le minimum d'eau au mélange placé dans un bain de glace. On sépare le précipité d'hydroxydes par filtration, puis on le lave avec le solvant. Le filtrat est soumis à la distillation sous pression réduite jusqu'à résidu sec. Celui-ci est dissous dans l'éther et cette solution est extraite par HCl 0,5 N afin d'entraîner

complètement la fraction basique. On épuise ensuite l'éther avec une solution de Na_2CO_3 à 10 p. 100 jusqu'à ce que l'on n'extrait plus d'acide. Après lavages à l'eau, l'éther est séché, puis concentré par évaporation. La cristallisation se produit et l'on recueille 1,20 g de cristaux. On les purifie par cristallisation dans l'alcool à 90°.

Petits cristaux denses incolores, insolubles dans l'eau, dans les acides et alcalis dilués, peu solubles dans l'éther, faiblement solubles dans l'alcool. $F = 163^\circ$.

Anal. : $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}$: Calc. p. 100 : C, 72,13 ; H, 6,95 ; O, 17,80 ; N, 3,12. — *Tr.* : C, 72,38 ; H, 6,96 ; O, 17,99 ; N, 3,23.

De la solution de Na_2CO_3 ayant servi à épuiser l'éther, on précipite par HCl 12 N l'acide de départ qui n'a pas réagi ; on en récupère 20 p. 100. En tenant compte de l'acide récupéré, le rendement ne dépasse pas 40 p. 100.

La solution chlorhydrique renferme une base qui se relargue par addition de KOH et peut être extraite à l'éther. C'est une huile qui se solidifie lentement sans cristalliser. Les essais de préparation de ses sels ont échoué.

Les tentatives en vue d'améliorer le rendement en diphenyl éthanediol substitué n'ont pas abouti. Ni l'élévation de température (37°), ni l'augmentation de la durée de contact n'ont permis d'accroître la proportion d'acide réduit. Par contre, à 37°, la quantité de base formée est plus importante.

Décomposition thermique du (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenyl-1,1 éthanediol-1,2. — 1 g de dérivé est chauffé à sec au bain d'huile sous pression réduite. La température est portée 2 à 3 minutes à 190° ; on n'observe aucun dégagement de vapeur. Le produit neutre obtenu est incristallisable.

On le soumet à l'action de la potasse alcoolique à 10 p. 100 à l'ébullition pendant 3 heures. Après dilution aqueuse, l'alcool est évaporé au bain-marie. La fraction relarguée est extraite à l'éther ; l'éther lavé à l'eau, est épuisé par HCl 0,5 N qui entraîne une faible fraction basique non identifiée. L'éther est évaporé à sec ; le résidu repris par le minimum d'acétone, fournit des cristaux feutrés, incolores, insolubles dans l'eau, dans les acides et alcalis dilués. $F = 127^\circ$. Il ne se produit pas de dépression de F mélangée avec un échantillon authentique de N-benzoyl benzoyl-2 diéthoxy-4,5 phényléthylamine obtenu par action du chlorure de benzoyle sur la phényl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine.

Il est à noter que le diphenyléthanediol substitué N-benzoylé soumis directement à l'action de la potasse alcoolique à l'ébullition ne libère aucune base ; la plus grande partie est récupérée à l'état cristallisé.

2° (β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenyl-1,1 éthanediol-1,2. — On dissout 3 g (0,0066 M) de diphenyléthanediol substitué N-benzoylé dans une solution de 5 g de KOH dans 50 ml d'alcool isoamylique. On porte à l'ébullition sous agitation lente. Après 10 minutes, commence la précipitation du benzoate de potassium ; le reflux est maintenu encore pendant 30 minutes.

On neutralise partiellement par HCl 12 N et on dilue avec 60 ml d'eau. L'alcool isoamylique est éliminé par entraînement à la vapeur d'eau. Après refroidissement, la base relarguée est dissoute par addition du minimum d'HCl 2 N. La solution faiblement acide est épuisée à l'éther pour éliminer une faible quantité de produit de départ.

On alcalinise franchement, avec des pastilles de KOH, la solution surmontée d'une mince couche d'éther ; on agite le mélange, la cristallisation se produit aussitôt. La base est recueillie et lavée à l'eau et à l'éther puis séchée au vide sulfurique.

De cette façon, le produit isolé renferme une certaine proportion d'un hydrate stable au vide sulfurique et à la température de 37°. Le mélange est traité par de l'éther anhydre à 35°-40° ; après concentration, les cristaux que l'on recueille sont uniquement constitués de base anhydre que l'on sèche à l'étuve à 100°.

BASE ANHYDRE : cristaux incolores, faiblement solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, peu solubles dans l'éther. $F = 138^\circ$.

Anal. : $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$: Calc. : P. M. = 345. — *Tr.* : P. M. = 344,5 (acidimétrie en solvant non aqueux).

Calc. p. 100 : C, 69,54 ; H, 7,88 ; O, 18,53 ; N, 4,05. — *Tr.* : C, 69,05 ; H, 7,73 ; O, 18,55 ; N, 4,44.

HYDRATE : F instantanée 110°-115° suivie de solidification et nouvelle fusion vers 136°.

Stable à basse température, il se décompose par chauffage à 110°.

DÉRIVÉ DIBENZOYLÉ : La base traitée par un excès de chlorure de benzoyle en présence de soude donne un produit neutre qui peut être facilement cristallisé dans l'alcool à 90°.

Cristaux incolores insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool à froid. $F = 165^\circ$.

Anal. : $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{N}$: Calc. p. 100 : C, 73,75 ; H, 6,37 ; O, 17,34 ; N, 2,53. — *Tr.* : C, 73,84 ; H, 6,39 ; O, 17,14 ; N, 2,89.

3° Phényl-1 diéthoxy-7,8 dihydro-4,5 3-H benzazépine-3. — Une solution de 1 g de diphenyléthanediol substitué aminé dans 30 ml de H_2SO_4 à 10 p. 100 (en volume) est portée au bain-marie bouillant pendant 20 minutes.

a) **Isolement de la phényl-1 diéthoxy-7,8 dihydro-4,5 3-H benzazépine-3.** — On laisse refroidir, puis dilue

avec 150 ml d'eau et sature la solution d'éther. On neutralise par addition progressive de pastilles de KOH. Un peu avant la neutralité, il se produit un précipité qui cristallise. On recueille les cristaux qu'on lave à l'eau et à l'éther et sèche à l'étuve (Rendement médiocre). On purifie par cristallisation dans l'alcool à 95°.

Cristaux denses brillants, jaune pâle, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool froid, l'éther, solubles dans le chloroforme et le benzène. $F = 148^\circ$.

Anal. : $C_{20}H_{23}O_2N$: Calc. p. 100 : C, 77,65 ; H, 7,49 ; O, 10,34 ; N, 4,52. — *Tr.* : C, 77,65 ; H, 7,36 ; O, 10,27 ; N, 4,68.

De caractère faiblement basique, ce composé se dissout à chaud dans HCl N.

Stable à l'état cristallisé, il s'altère aisément en solution dans les solvants organiques. Cette altération due à son oxydabilité en présence d'air, est surtout sensible dans l'éther.

Le chauffage à sec vers 160° sous vide ne produit aucun dégagement gazeux et n'entraîne pas d'altération sensible du produit.

CHLORHYDRATE. — Il est préparé par action de HCl gazeux sur une solution méthanolique de base ; on le purifie par cristallisation dans le mélange méthanol-éther.

Cristaux incolores. F peu nette = 158°.

PICRATE. — Petits cristaux orangés peu solubles dans l'alcool. $F = 208^\circ-210^\circ$.

b) Du **filtrat éthéré** précédent, on isole par concentration la **N-formyl benzoyl-2 diéthoxy-4,5 phényl-éthylamine** ($F = 117^\circ$) dont la préparation et les propriétés sont décrites plus loin.

c) La **solution aqueuse** est alcalinisée franchement, un faible trouble se produit. Après quelques jours, on isole une base cristallisée. $F = 79^\circ$, facilement soluble dans HCl dilué en donnant une solution jaune. Son chlorhydrate relargué à la température ordinaire, par un excès de HCl, est incolore mais il jaunit définitivement sous l'influence de la chaleur. Cette base a été identifiée à la phényl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine par préparation de sa pseudo-oxime. F et F mélangée avec un échantillon authentique = 193°.

4° Oxydation de la phényl-1 diéthoxy-7,8 dihydro-4,5 3-H benzazépine-3.

a) **Action de l'eau oxygénée en présence de molybdate de NH_4 .** — On dissout 0,20 g de base ($F = 148^\circ$) dans 5 ml d'acide acétique additionné de 0,12 ml de solution de molybdate de NH_4 à 1 p. 100. On ajoute goutte à goutte 0,8 ml de perhydrol. La première goutte fait apparaître une coloration brune qui va en s'intensi-

fiant. Après 18 heures à la température ordinaire le milieu présente simplement une coloration jaune.

Après dilution aqueuse, la solution est extraite à l'éther ; l'éther est lavé par HCl dilué puis par NaOH dilué. Par concentration de l'éther, le produit neutre $F = 117^\circ$ cristallise.

b) **Oxydation spontanée en présence d'air.** — Ce produit neutre est obtenu avec un bien meilleur rendement de la façon suivante :

Une solution éthérée contenant 0,30 g de base est placée dans une fiole conique non bouchée. En quelques jours, après plusieurs évaporations lentes du solvant, à la température ordinaire, on obtient 0,22 g de produit neutre. $F = 117^\circ$ ($Rdt = 68$ p. 100).

Ce composé a été purifié par une première cristallisation dans l'éther. Le produit obtenu a été recristallisé par dissolution dans un volume de chloroforme suivie d'addition progressive de 5 volumes d'éther de pétrole.

Aiguilles incolores, insolubles dans l'eau, les acides et alcalis dilués, l'éther de pétrole ; peu solubles dans l'éther froid, très solubles dans l'alcool, le chloroforme et le benzène.

Anal. : $C_{20}H_{23}O_4N$: Calc. p. 100 : C, 70,36 ; H, 6,79 ; O, 18,75 ; N, 4,10. — *Tr.* : C, 70,22 ; H, 6,76 ; O, 18,76 ; N, 4,28.

c) Identification de la **N-formyl benzoyl-2 diéthoxy-4,5 β -phényl-éthylamine**.

ACTION DE L'HYDROXYLAMINE. — Le produit neutre précédent (0,30 g) est dissous dans 3 ml de pyridine et traité par 0,30 g de chlorhydrate d'hydroxylamine au bain-marie bouillant. On sépare une substance cristallisée identique à la pseudo-oxime de la phényl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine. F et F mélangée = 193°.

HYDROLYSE SULFURIQUE. — Dans la série des isoquinoléines, les dérivés *N*-acylés peuvent être hydrolysés en général par les acides comme par les bases. L'hydrolyse sulfurique fut préférée dans le cas présent afin de séparer l'acide formique par distillation.

Dans un petit ballon à distiller, on soumet 0,30 g de produit neutre, à l'action de H_2SO_4 à 20 p. 100 (en volume) à l'ébullition. Les vapeurs sont condensées dans une suspension aqueuse de $CaCO_3$. Après filtration de l'excès de $CaCO_3$, on caractérise l'acide formique dans le filtrat. Les trois réactions suivantes sont positives :

- 1) Coloration avec une solution de $FeCl_3$.
- 2) Réduction d'une solution de $AgNO_3$ à l'ébullition.
- 3) Réaction colorée de Eeagriwe (décrite dans *Méthodes et réactions de l'analyse organique* ⁽⁴²⁾) : après réduction

(42) M. PESEZ et P. POIRIER, *Méthodes et réactions de l'analyse organique*. Masson, Paris, 1954, 3, 165.

par la poudre de magnésium en formaldéhyde, ce dernier est mis en évidence par la coloration violette qu'il fournit en présence d'acide chromotrope en milieu sulfurique à la température de 60°.

D'autre part, la solution sulfurique est alcalinisée

franchement par NaOH; un précipité s'organise. On recueille une base cristallisée $F = 79^{\circ}$ que l'on identifie avec certitude à la phényl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine en préparant sa pseudo-oxime. F et F mélangée = 193° .

CONCLUSIONS

Ce travail nous a permis en premier lieu de préciser les propriétés des benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléines.

La benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine peut être obtenue par condensation de la diéthoxy-3,4 β -phényléthylamine et du phénylglyoxal dans l'acide phosphorique. C'est un composé très instable à l'état de base, qui se déshydrogène spontanément en dihydro-3,4 isoquinoléine correspondante.

La benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine, sous l'action du chlorure de benzoyle, conduit par ouverture du cycle azoté, au (*N*-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile. La résistance à l'hydrolyse alcaline de la fonction benzamide de ce dérivé permet à la transposition en acide (*N*-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzilique de s'effectuer avec un bon rendement.

Nous avons d'autre part étudié les diverses possibilités de cyclisation qu'offrait cet acide benzilique à chaîne éthylamine *N*-benzoylée.

En provoquant la déshydratation aux dépens de l'hydroxyle tertiaire et de la fonction amine benzoylée, on régénère un cycle azoté à six chaînons et l'on obtient finalement la phényl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine.

Au contraire, si la déshydratation s'effectue aux dépens du carboxyle et de la fonction amine libre, on crée un cycle lactamique à sept chaînons dérivant de l'azacycloheptane et l'on prépare des dérivés de la phényl-1 tétrahydro-2,3,4,5 1-*H* benzazépine-3.

Enfin, par réduction de son carboxyle, l'acide benzilique substitué conduit à un glycol primaire tertiaire, le (*N*-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenyl-1,1 éthane-1,2-diol. Ce dernier a pu être cyclisé et conduire à la phényl-1 diéthoxy-7,8 dihydro-4,5 3-*H* benzazépine-3 selon une réaction dont il n'y a pas d'exemple à notre connaissance dans cette série.

ANNEXE

Produits nouveaux préparés au cours de ce travail

Phényl-1 N(diéthoxy-3',4' phényléthyl) β -aminoéthanol-1 ($C_{20}H_{27}O_3N$) : base, chlorhydrate.

Benzoyl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine ($C_{20}H_{23}O_3N$) : base, chlorhydrate, dérivé N-benzoylé.

Benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine ($C_{20}H_{21}O_3N$) : base, chlorhydrate, iodoéthylate.

Amide phénylacétique de la diéthoxy-3,4 β -phényléthylamine ($C_{20}H_{25}O_3N$).

Benzyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine ($C_{20}H_{23}O_2N$) : base, chlorhydrate, iodoéthylate.

Benzoyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine ($C_{20}H_{19}O_3N$) : base, chlorhydrate, iodoéthylate.

Benzyl-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine ($C_{20}H_{21}O_2N$) : base.

(α -hydroxybenzyl)-1 diéthoxy-6,7 isoquinoléine ($C_{20}H_{21}O_3N$) : base, chlorhydrate, ester benzoïque.

(α -hydroxybenzyl)-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine ($C_{20}H_{25}O_3N$) : base.

(N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile ($C_{27}H_{27}O_5N$).

(N-carbéthoxy β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile ($C_{23}H_{27}O_6N$).

(N-carbéthoxy β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 désoxybenzoïne ($C_{23}H_{29}O_5N$).

Acide (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzilique ($C_{27}H_{29}O_6N$).

(N-éthyl N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzile ($C_{29}H_{31}O_5N$).

(N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 désoxybenzoïne ($C_{27}H_{29}O_4N$).

N-benzoyl benzylidène-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine ($C_{27}H_{27}O_3N$).

Acide (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzoïque ($C_{20}H_{23}O_5N$).

N-benzoyl phényl-1 carboxy-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine ($C_{27}H_{27}O_5N$) et ester éthylique.

Phényl-1 hydroxy-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3 ($C_{20}H_{23}O_4N$).

Acide (β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 benzilique ($C_{20}H_{25}O_5N$).

Acide (N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenylacétique ($C_{27}H_{29}O_5N$).

Acide (β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenylacétique ($C_{20}H_{25}O_4N$).

Phényl-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1-H benzazépine-3 ($C_{20}H_{23}O_3N$).

(N-benzoyl β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenyl-1,1 éthane-diol-1,2 ($C_{27}H_{31}O_5N$).

(β -aminoéthyl)-2 diéthoxy-4,5 diphenyl-1,1 éthanediol-1,2 ($C_{20}H_{27}O_4N$) et dérivé dibenzoylé.

Phényl-1 diéthoxy-7,8 dihydro-4,5 3-H benzazépine-3 ($C_{20}H_{23}O_2N$) : base, chlorhydrate et picrate.

N-formyl benzoyl-2 diéthoxy-4,5 β -phényléthylamine ($C_{20}H_{23}O_4N$).

Vu :
Paris, le 13 juin 1962.
Le Doyen,
G. VALETTE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris.
JEAN ROCHE



Thèse publiée par les *ANNALES DE CHIMIE*, 13^e Série, **Tome 8**, 1963